

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİYANOTİK VE ASİYANOTİK KONJENİTAL KALP
HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA PARAOKSONAZ-
ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİ VE LİPİD
OKSİTLENEBİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Emcet TİMUR

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

ŞANLIURFA

2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİYANOTİK VE ASİYANOTİK KONJENİTAL KALP
HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA PARAOKSONAZ-
ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİ VE LİPİD
OKSİTLENEBİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Emcet TİMUR

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
20.11.2014 tarih ve 14165 proje numarasıyla desteklenmiştir

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın planlanması ve yürütölmesi esnasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danıőmanım Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN'a teőekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinięindeki uzmanlık eğitimim süresince yetiőmemde büyük emeiği geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarım; Prof. Dr. C.Dost ZEYREK'e, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali ATAŐ, Doç. Dr. Bülent KOCA, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV ve Doç. Dr. Mustafa ÇALIK'a, sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Tez alıőmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı sevgili Dr. Savaő DEMİRPENÇE, Çocuk Kardiyoloji poliklinik sekreteri Zeynep ÇİFTÇİ'ye; Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY, Biyolog Abdullah TAŐKIN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı çalıőanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki alıőmalarımında ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaőtığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemőirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak sevgili kardeőim Dr. Eyyüp Süer TİMUR'a, destek ve katkıları ile her zaman yanımda olan sevgili aileme ve eőime sonsuz teőekkürler...

Dr. Mehmet Emcet TİMUR

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLO LİSTESİ | V |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VI |
| GRAFİKLER DİZİNİ | VII |
| KISALTMALAR | VIII |
| ÖZET | XI |
| SUMMARY | XIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.3. Etyoloji | 4 |
| 2.1.4. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması | 7 |
| 2.1.5. Siyanotik Olmayan Konjenital Kalp Hastalıkları | 8 |
| 2.1.5.1. Ventriküler Septal Defekt | 8 |
| 2.1.5.2. Atrial Septal Defekt | 9 |
| 2.1.5.3. Patent Duktus Arteriyozus | 9 |
| 2.1.5.4. Aort Darlığı | 10 |
| 2.1.5.5. Aort Koarktasyonu | 10 |
| 2.1.5.6. Pulmoner Darlık | 11 |
| 2.1.6. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları | 12 |
| 2.1.6.1. Fallot Tetralojisi | 12 |
| 2.1.6.2. Pulmoner Atrezi | 13 |
| 2.1.6.3. Triküspit Atrezisi | 14 |
| 2.1.6.4. Büyük Arter Transpozisyonu | 14 |
| 2.1.6.5. Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi | 15 |
| 2.1.6.6. Trunkus Arteriyosus | 16 |

| | |
|---|----|
| 2.1.6.7. Tek Ventrikül | 16 |
| 2.1.6.8. Diğer Kalp Anomalileri | 17 |
| 2.2. Aterosklerozis | 18 |
| 2.2.1. Tanımı | 18 |
| 2.2.2. Patogenezi | 18 |
| 2.2.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) | 25 |
| 2.2.4. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) | 26 |
| 2.3. Okside LDL (Ox-LDL) | 27 |
| 2.4. Paraoksonaz | 31 |
| 2.4.1. Tarihçe | 32 |
| 2.4.2. Paraoksonaz Gen Ailesi | 32 |
| 2.4.3. PON1 | 33 |
| 2.4.3.1. PON1 Gen Polimorfizmi | 33 |
| 2.4.3.2. PON1'in Yapısı | 34 |
| 2.4.3.3. PON1'in Substratları | 35 |
| 2.4.3.4. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu | 36 |
| 2.4.3.5. PON1'in Sentezi | 38 |
| 2.4.3.6. PON1'in Hücrelerden Salınımı | 38 |
| 2.4.3.7. PON1 ve HDL | 39 |
| 2.4.3.8. PON1'in HDL'ye Bağlanması | 39 |
| 2.4.4. PON2 | 41 |
| 2.4.5. PON3 | 42 |
| 2.4.6. Hidrolitik Aktivite; Organofosfatlara Karşı Koruma | 43 |
| 2.4.7. Lipopolisakkarid İnaktivasyonu; Bakteriyel Endotoksinlere Karşı | 45 |
| Koruma | |
| 2.4.8. Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite; LDL Oksidasyonunun Önlenmesi | 46 |
| 2.4.9. PON1'in Ox-LDL ile Etkileşimi | 46 |
| 2.4.10. PON1 ve Çevresel Faktörler | 48 |
| 2.4.11. Çeşitli Hastalıklarda PON1 | 49 |
| 2.4.12. Ateroskleroz ve Paraoksonaz Arasındaki İlişki nedir? | 50 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 53 |
| 3.1. Çalışma Grubu | 53 |
| 3.2. Dışlanma Kriterleri | 53 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı | 53 |
| 3.4. Boy ve Kilo Ölçümleri | 54 |
| 3.5. Ekokardiyografi | 54 |
| 3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü | 54 |
| 3.7. Yapılan İstatistiksel Analizler | 55 |
| 4. BULGULAR | 56 |
| 5. TARTIŞMA | 66 |
| 6. SONUÇ | 72 |
| 7. KAYNAKLAR | 74 |



| | |
|---|----|
| Tablo-1: Konjenital Kalp Hastalıklarının Doğumsal Cinsiyet Hakimiyeti | 4 |
| Tablo-2: Konjenital Kalp Hastalıklarının Etyolojisinde Şüpheli Veya Bilinen Risk Faktörleri | 6 |
| Tablo-3: Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması | 7 |
| Tablo-4: Aterosklerozun Patolojik Lezyon Tipleri veya Gelişim Evreleri | 19 |
| Tablo-5: Konjenital Kalp Hastaları ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri | 57 |
| Tablo-6: Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalarının Tiplerine Göre Dağılımı | 57 |
| Tablo-7: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalarının Tiplerine Göre Dağılımı | 58 |
| Tablo-8: Konjenital Kalp Hastalıklarının Down Sendromu ile Birlikteliği | 58 |
| Tablo-9: Asiyanotik, Siyanotik KKH ve Kontrol Grubunda Kullanılan Değişkenlerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması | 59 |
| Tablo-10: Asiyanotik Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması | 61 |
| Tablo-11: Siyanotik Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması | 62 |
| Tablo-12: Asiyanotik ve Siyanotik Konjenital Kalp Hastalarının Karşılaştırılması | 64 |

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

SAYFA NO

| | |
|--|----|
| Şekil-1: Hasara Yanıt Hipotezi | 21 |
| Şekil-2: Retansiyona Yanıt Hipotezi | 22 |
| Şekil-3: Oksidatif Modifikasyon Hipotezi | 23 |
| Şekil-4: PON1 Geninin Polimorfik Bölgeleri | 33 |
| Şekil-5: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı | 34 |
| Şekil-6: Paraoksonazın Paraoksonu Hidrolizi | 35 |
| Şekil-7: Paraoksonazın Fenil Asetatı Hidrolizi | 35 |
| Şekil-8: Hücre Membranında Bulunan PON1'in HDL'ye Transferi | 39 |
| Şekil-9: PON1'in HDL'ye Bağlanması | 40 |
| Şekil-10: OP Bileşiği Genel Formülü | 43 |
| Şekil-11: Sinir Gazlarının Hidrolizi | 44 |
| Şekil-12: Organofosforus İnsektisitlerin Deftoksifikasyonu | 44 |
| Şekil-13: Aromatik Esterlerin Hidrolizi | 45 |
| Şekil-14: Oksidatif Stres Altında Plazma LDL Ve Monositlerin Arterial Duvarda Birikmesi Ve Monositlerin Makrofajlara Faklılaşması | 47 |

GRAFİKLERİN DİZİNİ

SAYFA NO

| | |
|---|----|
| Grafik-1: Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu PON, AREST, Ox-LDL Değerleri | 60 |
| Grafik-2: Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu PON, AREST, Ox-LDL Değerleri | 61 |
| Grafik-3: Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu Total Kolesterol, HDL ve LDL Değerleri | 62 |
| Grafik-4: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu PON, AREST, Ox-LDL Değerleri | 63 |
| Grafik-5: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu Total Kolesterol, HDL ve LDL Değerleri | 63 |
| Grafik-6: Asiyanotik ve Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grupların PON, AREST, Ox-LDL Değerleri | 65 |
| Grafik-7: Asiyanotik ve Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grupların Total Kolesterol, HDL ve LDL Değerleri | 65 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------------|--|
| AD | : Aort darlığı |
| A/G | : Alanin/Glisin |
| AHA | : American Heart Association |
| AK | : Aort koarktasyonu |
| Apo A | : Apolipoprotein A1 |
| Apo J | : Klusterin |
| AREST | : Arilesteraz |
| ark. | : Arkadaşları |
| ASD | : Atriyal septal defekt |
| AV | : Atriyoventriküler |
| BAT | : Büyük arter transpozisyonu |
| Ca | : Kalsiyum |
| CHOL | : Kolesterol |
| Cu | : Bakır |
| D | : Aspartik Asit |
| DM | : Diyabetes mellitus |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| EKO | : Ekokardiyografi |
| H₂O₂ | : Hidrojen Peroksit |
| HDL | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol |
| HT | : Hipertansiyon |
| IDDM | : İndependent Diabetes Mellitus |
| IDL | : Ara yoğunluklu lipoprotein |
| KAH | : Koroner arter hastalığı |
| KKY | : Konjestif kalp yetmezliği |
| KVH | : Kardiyovasküler hastalık |
| L | : Lösinin |
| LCAT | : Lesitin kolesterol açıl transferaz |
| LDL | : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol |
| LPS | : Lipopolisakkarit |
| M | : Metionin |

| | |
|---------------------|--|
| MCP-1 | : Monosit kemotaktik protein 1 |
| MDA | : Malondialdehid |
| MM-LDL | : Minimal Modifiye LDL |
| NCEP-ATP III | : Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3.Erişkin Tedavi Paneli |
| NO | : Nitrik oksit |
| OP | : Organo fosfat |
| Ox-LDL | : Okside düşük yoğunluklu lipoprotein |
| PAF-AH | : Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz |
| PDA | : Patent duktus arteriyozus |
| PFO | : Patent foramen ovale |
| PGE-1 | : Prostaglandin E-1 |
| PH | : Pulmoner hipertansiyon |
| PS | : Pulmoner darlık |
| PON | : Paraoksonaz |
| PUFA | : Doymamış yağ asidi |
| Qp | : Pulmoner debi |
| Qs | : Sistemik debi |
| ROS | : Reaktif oksijen türü |
| S | : Serin |
| S2 | : İkinci kalp sesi |
| S4 | : Dördüncü kalp sesi |
| SR-B1 | : Scavenger reseptör B1 |
| T | : Tirozin |
| TG | : Trigliserid |
| TLF | : Tripanolitik faktor |
| WPW | : Wolf Parkinson White |
| VLDL | : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein |
| VSD | : Ventriküler septal defekt |

ÖZET

Siyanotik ve Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Paraoksonaz-Arilesteraz Aktiviteleri ve Lipid Oksitlenebilirliğinin Değerlendirilmesi

Dr.Mehmet Emcet TİMUR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Konjenital kalp hastalığı terimi kardiyovasküler sistemdeki, doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir. Kalpteki yapısal bir kusur konjenital kalp defekti, konjenital kalp anomalisi veya kardiyovasküler malformasyon olarak isimlendirilebilmektedir. Bu çalışmada siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda Paraoksonaz-Arilesteraz aktivitelerinin ve lipid oksitlenebilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Ve Metod: Çalışmaya yaş ve cins uyumu sağlanmış, klinik ve ekokardiyografi bulgularına göre tanı konmuş 34 siyanotik, 34 asiyanotik konjenital kalp hastası ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubundaki büyüme ve gelişmenin izlenmesi için sağlam çocuk polikliniğine başvuran 34 sağlıklı çocuk alındı. Tüm gruplar için paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri, Ox-LDL ve lipit parametreleri oto-analizörde (Roche marka cobas integra 1800 cihazı ile) kolorimetrik olarak ölçüldü.

Bulgular: Asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Total Kolesterol, LDL ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken PON1, AREST, TG, HDL, VLDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PON 1, AREST, Total Kolesterol, LDL ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; TG, HDL, VLDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Asiyanotik KKH olan grup ile Siyanotik KKH olan grup karşılaştırıldığında PON 1, AREST ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; TG, Total Kolesterol, HDL, LDL, VLDL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma konjenital kalp hastalarında PON1, Ox-LDL ve lipit parametreleri ile ateroskleroz riskini saptama açısından yapılmış olan ilk çalışmadır. Çalışmamızda gerek siyanotik gerekse asiyanotik hasta gruplarında çalıştığımız bazı parametrelerin (Ox-LDL)

ateroskleroz risk belirteci olarak sağlıklı popülasyona göre artmış; bazı parametrelerin ise (PON1, Total Kolesterol, LDL) sağlıklı popülasyona göre azalmış olduğunu gördük.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Konjenital Kalp Hastalıkları, PON1, Arilesteraz, Ox-LDL, Lipid Parametreleri



SUMMARY

Evaluation of Serum Paraoxonase-Arylesterase Activity and Lipid Oxidizability in Children With Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease

Mehmet Emcet TİMUR, MD

Speciaty Thesis, Department of Pediatrics

Objectives: The term “Congenital Heart Disease” (CHD) includes constitutional or functional congenital anomalies in cardiovascular system. The abnormalities can be defined at birth or later. A defect in heart can be called as congenital heart anomaly or cardiovascular malformation. In this study we aimed to explore the paraoxonase-arylesterase activities and lipid oxidizability in children with cyanotic and acyanotic CHD.

Materials and Methods: 34 cyanotic, 34 acyanotic children with CHD, whose diagnose were proved clinically and with echocardiography findings and 34 healthy children as control group were included in the study. For each group paraoxonase-arylesterase activities, Ox-LDL and lipid parameters were measured calorimetrically with an otoanalyzer (with Roche brand cobas integra 1800 device).

Findings: When the acyanotic and control group were compared, it was found statistically significant difference in PON1, AREST, TG, HDL and VLDL values. When cyanotic group and control group were compared it was found statistically significant difference in PON1, AREST, Total cholesterol, LDL and Ox-LDL values; whereas, there was no significant difference in TG, HDL and VLDL values. When we compared cyanotic and acyanotic groups, there was statistically significant difference in PON1, AREST and Ox-LDL values whereas, there was no significant difference in TG, Total cholesterol, HDL, LDL and VLDL values.

Results: This study is the first in predicting atherosclerosis risk with PON1, Ox-LDL and lipid parameters in patients with CHD. In our study we determined that some parameters (Ox-LDL) increase, as an atherosclerosis risk marker, in both cyanotic and acyanotic patient groups when compared with control group. And also we determined that few parameters

(PON1, Total cholesterol, LDL) are decreased in patient groups when compared with control group.

Keywords: Atherosclerosis, congenital heart disease, PON1, arylesterase, Ox-LDL, lipid parameters.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda Paraoksonaz - Arilesteraz aktivitelerinin ve lipid oksitlenebilirliğinin araştırılması ve konjenital kalp hastalıklarındaki komplikasyonları anlamaya yönelik yapılan araştırmalara katkı sunmak amaçlanmıştır.

Konjenital kalp hastalığı terimi kardiyovasküler sistemdeki, doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir. Kalpteki yapısal bir kusur konjenital kalp defekti, konjenital kalp anomalisi veya kardiyovasküler malformasyon olarak isimlendirilebilmektedir (1,2).

Oksidize düşük dansiteli lipoprotein (Ox-LDL), hem pro-enflamatuvar hemde pro-aterojenik olup, aterosklerotik lezyonların başlaması, ilerlemesi ve potansiyel olarak destabilizasyonunda aktif bir şekilde yer almaktadır. Bununla birlikte, lipid rahatsızlıkları için altta yatan risk, enflamasyon ve trombozu birleştirici bir faktör olarak görev yapabilmektedir. Ox-LDL'nin damar duvarında direkt olarak izlenmesi böyle bir riskin ortaya çıkarılması için ideal olabilir ancak bu tarz bir inceleme günümüzde aktif çalışma alanı olmasına rağmen henüz insanlarda uygulanamamaktadır. Fakat, Ox-LDL biyomarkırlarının kullanımı, asemptomatik kişilerde prelinik ateroskleroz tanısının konulması, aktif hastalığın izlenmesi ve kardiyovasküler sonuçların belirlenmesi konularında gelecek vaat etmektedir (3,4).

Önceki çalışmalar, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL)'nin oksidasyona hassasiyeti ve Ox-LDL'ye karşı üretilen otoantikorların ölçümü gibi indirekt oksidatif stres ölçümlerine odaklanmıştır. Belirgin oksidasyon-spesifik epitoplara algılayan monoklonal antikorların üretilmeye başlanması, dolaşımdaki Ox-LDL'nin ölçülmesi amacıyla kullanılacak hassas ve özgün testlerin gelişmesine imkan sağlamıştır. İnsan popülasyonunda gerçekleştirilen son çalışmalarda, dolaşımdaki Ox-LDL'nin, pre- klinik ateroskleroz, koroner ve periferik arteriyel ateroskleroz, akut koroner sendromlar ve hassas plaklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

Paraoksonaz-1 (PON1) 354 aminoasitten oluşan bir proteindir (7). PON1 sentez yeri karaciğer olup aril dialkil fosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir (8). PON1 serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) üzerinde lokalizedir. Serum HDL konsantrasyonu aterosklerotik risk ile negatif yönde ilişkilidir (9). LDL'nin oksidatif değişikliklere uğraması aterosklerozun başlangıç ve ilerleme aşamasında temel rol oynamaktadır (10). Son çalışmalar farklı

mekanizmalar gösterebilir de HDL, LDL'yi oksidatif değişikliklere karşı korumaktadır (11). Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün bu antioksidan aktivitesi primer olarak PON1 ile ilişkili bulunmuştur. Buna lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) da katkıda bulunmaktadır (12). Yapılan çalışmalar PON1'in LDL üzerindeki okside fosfolipidleri LDL üzerinden uzaklaştırarak oksidasyondan koruduğunu göstermiştir (13). Yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde PON1 aktivitesinin yetişkindeki yaklaşı olarak yarısı kadar olduğu bildirilmiş ve doğumdan yaklaşı olarak bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaştığı kaydedilmiştir (14).

PON1'in aterosklerozda yararlı rolü, değişik otörler tarafından oksidatif stresi direkt-indirek azaltmasının gösterilmesiyle desteklendi (15). Apolipoprotein E/PON1 mutasyonlu farelerde apolipoprotein E mutasyonlu kontrol grubuna göre artmış lipoprotein oksidasyonu bildirildi. Ek olarak apolipoprotein E eksik farelerde kontrole göre PON1 ve izoformlarının %25-45 azalmış aktivitesi raporlandı (16). Sonraki çalışmalarda DM tip1, tip2 veya hiperkolesterolemisi olan ateroskleroza yatkın bireylerde PON1 aktivitesinin azaldığı gösterildi. Sonuç olarak PON1'in oksidatif sürecin inhibisyonundan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu sonuçla çocuklarda PON1 aktivitesinin tespiti gelecekte aterosklerozdan korunmada yararlı olabilir (17,18).

Biz çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Poliklinikleri'ne başvuran 34 siyanotik, 34 asiyanotik konjenital kalp anomalisine sahip hastada Paraoksonaz - Arilesteraz aktivitelerini ve lipid oksitlenebilirliğini araştırdık ve parametrelerdeki değişiklikleri saptamaya çalıştık. Hastaların sonuçlarını, aynı yaş grubundaki büyüme ve gelişmenin izlenmesi için sağlam çocuk polikliniğine başvuran 34 sağlıklı çocukla karşılaştırdık. Böylelikle siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocukların gerek kendi içindeki farklılıklarını tespit etmeyi, gerek saptayabildiğimiz değişikliklerin sonucunda bu çocuklarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için veriler elde etmeyi amaçladık.

2.GENELBİLGİLER

2.1.Konjenital KalpHastalıkları

2.1.1.Tanım

Konjenital kalp hastalığı terimi kardiyovasküler sistemdeki doğumda veyadahasonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir.Kalp teki yapısal bir kusur konjenital kalp defekti, konjenital kalp anomalisi veyakardiyovasküler malformasyon olarak isimlendirilebilmektedir(1,2).

2.1.2.Epidemiyoloji

Konjenital kalp hastalıkları en sık görülen major konjenital anomalilerden biri olmaktaki birlikte, nedenleri hakkında en az bilginin olduğu hastalık grubudur .Konjenital kalp hastalığı (KKH) sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık % 0,5–0,8 olarak bilinmektedir(19,20).Bu oran ölü doğumlarda %3–4, abortuslarda %10–25 ve prematürelde (patent duktus arteriyosuz dışında) %2 ile daha yüksektir.Konjenital kalp hastalıkları semptomları itibariyle geniş bir spektruma sahiptir. 1000 yenidoğanın 2- 3'ünde yaşamın ilk bir yılı içerisinde kalp hastalığı semptomları ortaya çıkar.Konjenital kalp hastalıkları ile doğan bebeklerin ise ilk hafta % 40–50' sine, birinci ayda %50–60'ına tanı konabilmektedir(21,22).

2002–2003 yılları arasında Güven ve arkadaşları (23) tarafından yapılan bir çalışmada prematür ve matür yenidoğan servislerine yatırılan bebeklere yapılan ekokardiyografik inceleme neticesinde konjenital kalp hastalığı sıklığı % 4,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada konjenital kalp hastalığı saptanan olgular kalp-damar sistemi dışı nedenlerle hastaneye yatırılacağından, yenidoğan döneminde kalp hastalıkları yönünden değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. En sık saptanan asiyanotik konjenital kalp hastalığı atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) iken, siyanotik hastalıklar arasında en sık büyük arter transpozisyonu ve Fallot tetralojisi bulunmuştur.

Konjenital kalp hastalıklarının sıklığı ırka bağlı değişiklik göstermemektedir.Buna karşı KKH dağılımı içinde cinsiyet ile bazı hastalık tipleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Tüm kalp defektlerinin doğumsal sıklığı, önemli ve ciddi

kalpdefektleri,özellikle siyanotikve kompleksolanları erkeklerde kızlardan daha fazladır(Tablo1) (22,24).

Tablo-1: Konjenital Kalp Hastalıklarının Doğumsal Cinsiyet Hakimiyeti

| Erkek | Kız |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Çift çıkışlı sağ ventrikül | Atriyal septal defekt |
| Hipoplastik sol kalp sendromu | Atrioventriküler septal defekt |
| Büyük damar transpozisyonu | Patent duktus arteriyozus |
| Aort stenozu | |
| Pulmoner atrezi | |
| Triküspid atrezisi | |
| Aort koarktasyonu | |

2.1.3. Etiyoloji

Doğumsal kalp anomalilerinin etyolojisi henüz iyi bilinmemekle beraber % 90'ının oluşumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktöryel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır(25).

Genetik Faktörler: Konjenital kalp hastalıklarının % 3'ü klasik tek gen mutasyonları sebebiyle, % 5'i kromozomal anomalilerden dolayı, % 3'ü çevresel faktörler (rubella, fetal alkol sendromu) ve geriye kalan kısmı multifaktöryel gen yada tek gen etkilerinin gelişigüzel ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir.

Tek gen mutasyonları (otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı) genellikle kompleks anormalliklerin bir parçası olarak konjenital kalp hastalığının sebebidir. Bunların en yaygını olan Noonan sendromu, en sık kardiyak lezyon pulmoner stenoz ile karşımıza çıkar. Apert sendromu (ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu), Holt-Oram sendromu (atriyal ve ventriküler septal defekt) ve Ellis-van Creveld sendromu (tek atriyum) çeşitli kardiyak lezyonları içinde barındırır diğer sendromlardır.

Kromozomal anormalliklerde kompleks lezyonlarının bir parçası olarak konjenital kalp hastalıklarının sebebidir(26). Örneğin; Down sendromu (trizomi 21) ile ilişkil konjenital kalp defektleri iştanımlanmış ve busendromu sahip çocuklarını yaklaşık % 40'da aşırı kalp hastalığı gösterilmiştir. Atrioventriküler septal defektli çocukların % 75'i Down

sendromuna sahiptir. Bu durum 21. kromozomun özellikle kalbin endokardiyal yastık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir. Trizomi 13 ve 18 septal defektler ile, tetrazomi 22p (cat-eye sendromu) total pulmoner venöz dönüş anomali ile ve Turner sendromu sol taraf obstrüktif lezyonları ile sendromik konjenital kalp defektleri içerisinde teşhis edilen diğer kromozomal anormalliklerdir(24).

Kromozomal 22q11 lokalizasyonundaki mikrodelesyonun nonsendromik kalp defektlerinin (özellikle konotrunkal defektler) bazı tipleriyle ilişkili olduğu önceki yıllarda tarif edilmiştir (27). Benzer bölgedeki delesyonlar Di Georges sendromlu vakaların % 70-90'dan ve trunkus arteriyozus, kesintili aortik ark, fallot tetralojisi, izole ventriküler septal defekt ile ilişkili velokardiofasiyal sendromlardan mesul tutulmuştur(28).

Çevresel ve Maternal Faktörler: Bazı çevresel faktörlerin konjenital kalp defektlerinin oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir(29).

Düşük doğum tartısı ile kardiyak malformasyon arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Fallot tetralojisi, atriyoventriküler septal defekt, hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner stenoz, aort koarktasyonu, atriyal ve ventriküler septal defekt gibi kalp defektleri ile doğan bebeklerin aynı gestasyon haftasında doğan normal bebeklere kıyasla düşük doğum tartısında olması daha olasıdır (Tablo 2)(24,30).

Hamilelik esnasında alınan bazı ilaçların kalp anomalileriyle kuvvetle ilişkilidirler. Talidomid konotrunkal defektler ile, lityum triküspidatrezisi ile folat metabolizmasını engelleyen ilaçlar (valproik asit, trimetoprim gibi) konotrunkal defektler ile, anti epileptik ilaçlar tüm kalp defektleri ile bağlantılı bulunmuşlardır(31,32).

Annedeki diyabet hastalığı çift çıkışlı sağ ventrikül, fallot tetralojisi, büyük damar transpozisyonu ve ventriküler septal defektleri içine alan konotrunkal defektlerle ilişkilidir. Annedeki fenilketonüri, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi kollajen vasküler hastalıklar, koagülopatiler, sferositozis gibi hematolojik bozukluklar çocukları için konjenital kalp defekt riskini yükselten diğer hastalıklardır(33,34).

Annenin gebeliğinin ilk 3 ayındaki zıkkın enfeksiyonu ile karşılaşmış olması; kalp defektli bir bebeğe sahip olması için yüksek risk faktörüdür. Diğer viral enfeksiyonlardan doğmuş kalp bozukluklarının oluşmasına katkıda bulunabilirler(29).

Gebelikte kokain ve alkol kullanımı kalp defektlerinin oluşma riskini yükseltmektedir. Özellikle hamileliğinde yüksek oranda alkol kullanan kadınların doğumlarının 1000'de 49 gibi bir oranında eşlik eden kalp malformasyonları bilinmektedir (35). Annedeki sigara kullanımı

trunkus arteriyozus, patentduktusarteriyozusveatriyalseptaldefektgibikesinyapısaldefektlerinoluşmasındaönemlioran da risk faktörü olarak görünmektedir(36).

Tablo-2: Konjenital Kalp Hastalıklarının Etyolojisinde Şüpheli Veya BilinenRisk Faktörleri

Annenin sağlığı veya hamilelikle ilgili faktörler

Düşük doğum tartısı Stresli yaşam

İnsülin bağımlı diyabet Fenilketonüri

Kollajen vasküler hastalıklar

Koagülopati veya sferositozis

Enfeksiyon (rubella, toksoplazmosis, Coxsackie B, Epstein-Barr, kabakulak)

Annenin ilaç kullanımı

Talidomid Lityum

Folik asit antagonistleri

Antiepileptik ilaçlar

Annenin beslenme durumu

Folik asit içeren multivitamin kullanma (düşük risk)

Her gün >10.000 İÜ retinol alma

Çevresel

Trikloretilen, dikloretilen ile kontamine su içilmesi

Tehlikeli atık yerlere yakınyaşama

Bazı herbisidler

Annenin kötü alışkanlıkları

Ağır alkol kullanımı

Sigara içmek

Kokain kullanımı

2.1.4. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Doğumsal kalp bozuklukları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere ikigeniş kategoride sınıflandırılmaktadır(37).

Asiyanotik doğumsal kalp lezyonları sistemik arteriyel doygunluğununormal olduğu durumlardır. Bu lezyonlar volüm yüküne sebep olan sol-sağ şantlı lezyonlar(ventrikül septum defekti, atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus) ve sağdaveyasoldabasinçyükünenedenolanobstrüktiflezyonlar(aortstenozu,aortkoarktasyonu,pulmoner stenoz)'dur.

Siyanozlu doğumsal kalp hastalıklarında sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşursağ- sol şant mevcuttur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desaturasyonunklinik sonucu siyanozdur. Bu hastalıklarda pulmoner kan akımı azalmış (fallottetralojisi,pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve ventrikül septum defektii birlikte olan büyük arter transpozisyonu) veya artmış (büyük arter transpozisyonu,trunkus arteriyozus, tek ventrikül, total pulmoner venöz dönüş anomalisi) olabilir(Tablo3)(21,25).

Tablo-3: Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

| Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları | Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları |
|--|--|
| Sol-Sağ Şanlı | Pulmoner Kan Akımı Azalmış |
| Ventriküler septal defekt | Fallottetralojisi |
| Atriyal septal defekt | Pulmoner atrezi |
| Patent duktus arteriyozus | Triküspid atrezisi |
| | Pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu |
| Obstrüktif Lezyonlar | Pulmoner Kan Akımı Artmış |
| Aortstenozu | Büyük arter transpozisyonu |
| Aortkoarktasyonu | Trunkus arteriyozus |
| Pulmoner stenoz | Tek ventrikül |
| | Total pulmoner venöz dönüş anomalisi |

2.1.5. Siyanotik Olmayan Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.5.1. Ventriküler Septal Defekt

Ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp anomalisidir. Prevalansı 1000 canlı doğumda 2.5'tir (38). Ventriküler septum membranöz ve müsküler septum olmak üzere iki kısımdan oluşur. Membranöz septum çeşitli miktarlarda müsküler dokuları da kapsar. Bu defektlerin yaklaşık %80'i perimembranözdür. Perimembranöz ve müsküler VSD'ler, yine sağ ventrikülde açıldıkları yöne göre inlet, outlet ve trabeküler alt gruplarına ayrılır (39,40). Patofizyolojik olarak sol-sağ şanta bağlı meydana gelen pulmoner akımın artması zamanla pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Pulmoner arter rezistansı sistemik basıncı geçtiği zamanda Eisenmenger sendromu meydana gelmektedir. Klinik tablo olarak VSD'nin büyüklüğü ve sol-sağ şant miktarına göre hastalar semptomsuz olabildiği gibi, semptomatik bir tabloyla hastalık kalp yetmezliğiyle karşılaşılabilmektedir. Semptomatik hastalarda; dispne, çabuk yorulma, tekrarlayıcı pulmoner enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, hemoptizi, gelişme geriliği görülür (41).

Fizik muayenede şiddetli, haşın veya esici pansistolik üfürüm maksimal olarak 3-4. sol parasternal aralıkta işitilir. İkinci sesin pulmoner komponentinde sertleşme (özellikle mezokardiyak odakta) ve trıl de tespit edilebilir. Akciğer grafisinde biventriküler büyüme, sol atriyal dilatasyon, pulmoner konjesyon, kardiyomegali EKG'de sol atriyal dilatasyon, sol ventriküler veya biventriküler hipertrofi görülür. Tanı ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyonla konulur(41).

Tedavi: konjestif kalp yetmezliği KKY gelişmiş ise digoksin ve diüretikler verilir. Enfektif endokardit profilasisi önerilmelidir. Büyüme geriliği ve KKY medikal tedaviyle düzelmiyorsa ilk 6 ay içinde opere edilmelidir. Medikal tedaviye cevap verenlerde cerrahi ertelenebilir. 1 yaşımdan sonra Qp/Qs 2:1 veya üzerinde ise opere edilmelidir (42). Seçilmiş olgular septal okluderle kapatılabilir.

2.1.5.2. Atrial Septal Defekt

Atrial septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyumlar arasındaki septumun tam olarak kapanmaması ile karakterize, sık görülen bir doğumsal kalp hastalığıdır. Sekundum ASD, primum ASD, sinüs venozus tipi ASD, patent foramen ovale, koroner sinüs tipi ASD şeklinde olabilir (43). İnfant ve çocuklarda genellikle ASD asemptomatiktir. Sekundum ASD'ler kadınlarda daha sıktır. Oskültasyonla üç önemli özelliği vardır(44).

1. Tipik genişlemiş ve sabit çiftleşmiş ikinci kalpsesi,
2. İkinci sol interkostal aralıkta işitilen yumuşak sistolik bir üfürüm,
3. Sol alt sternal kenarda işitilen erken middiyastolik üfürüm.

Akciğer grafisinde, sağ atriyum ve ventrikülde genişleme, pulmoner arter dallarında artış, EKG'de sağ aks sapması, sağ ventrikül hipertrofisi atrial fibrillasyon ve atrial flutter görülebilir. Primum tipi ASD'de sol aks deviasyonu sıktır. Ekokardiyografi ile tanı konur. Kateterizasyon ise daha çok tanının doğrulanması içindir. Kan örneklerinde oksijenizasyon, sol sağ şant oranı hesaplanır (41).

Tedavi: Cerrahi tamir, komplikasyonların daha geç görülmesi nedeniyle ilköğretim çağına kadar uzatılabilir. Defekt primer veya bir yama ile kapatılır. Günümüzde sekundum tip ASD'lerde yaygın olarak septal okluderle defekt kapatılmaktadır (41).

2.1.5.3. Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozus (PDA); tüm kalp hastalıkları içinde %6-8 oranındadır. Diğer konjenital patolojilerle beraber olabileceği gibi, rubella enfeksiyonu sonucu veya prematürite nedeniyle gelişebilir.

Prematür infantlarda solunumsal problemlere ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) neden olabilir. Taşikardi, egzersiz dispnesi ve solunum yolları enfeksiyonu sık görülür. Duktusun çapına ve şant miktarına göre pulmoner vasküler hastalık gelişebilir. Oskültasyonla klasik devamlı üfürüm duyulur. Akciğer grafisi genişlemiş pulmoner vasküler yapıları ortaya koyar. EKG'de sol ventriküler veya biventriküler hipertrofi görülür. Ekokardiyografi ile tanı konur. Kateterizasyon ile tanı desteklenir akım ve oksijen saturasyonları hesaplanır(39).

Tedavi: KKY varsa digoksin ve diüretik verilmelidir. Pretermlere duktusun kapanması için indometazin verilebilir. Hastalara enfektif endokardit profilaksisi önerilmeli, duktus ameliyatla veya kateter ile PDA'ya coil yerleştirilme şeklinde kapatılabilir (39).

2.1.5.4. AortDarlığı

Konjenital aort darlığı (AD) valvüler, subvalvüler veya supralvalvüler seviyelerde görülebilir (45). AD erkeklerde 3:1 oranında ve daha siktir. Çocukluk çağındaki KKH'ları içinde %5 oranında görülür (41,46).

Hafif darlığı olan olgularda genellikle semptom izlenmez. Semptomatik hastalarda egzersizle yorgunluk, göğüs ağrısı, baş dönmesi, bayılma nadiren ölüm görülebilir. 2. interkostal aralıkta trıl palpe edilebilir, ciddi darlıklarda nabız basıncı dardır, sistolik ejeksiyon üfürümü, paradoksal çiftleşme ve dördüncü kalp sesi duyulabilir. Akciğer grafisinde kardiyomegali, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi görülür. ST-T değişiklikleri ve WPW tipi veya başka ileti bozuklukları olabilir. Doppler ekokardiyografi ile basınç gradientindeki artış hesaplanır. Aort darlığı ile birlikte aort yetmezliğinin olup olmadığı değerlendirilir. Kateterizasyonda sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu görülebilir(41).

Tedavi: Sistolik basınç gradiyenti>75 mmHg olanlarda veya efektif kapak alanı 0.5 cm²/m² altına inerse operasyon düşünülebilir. Hafif darlıklar (gradiyenti<30 mmHg) hayat boyunca ilerlemez. Sistolik ejeksiyon gradiyenti 50-75 mmHg ise cerrahi tartışmalıdır. Ancak semptomatik olanlarda (göğüs ağrısı, senkop) subvalvüler veya supralvalvüler tiplerde gradiyent 50 mmHg veya daha fazla ise cerrahi düşünülür. Balon valvüloplasti için basınç farkı 40-50 mmHg veya ST-T değişikliği yeterli bir endikasyondur(41).

2.1.5.5. AortKoarktasyonu

Aort koarktasyonu (AK), aortun konjenital darlığıdır ve tüm KKH'larının %5'ini oluşturur. Darlık %98 oranında sol subklavian arterin arcus aortadan çıkış yerinin hemen distalinde ve duktus arteriyozusun aortaya girdiği yerin tam karşısındadır. Bu yüzden jukstaduktal koarktasyon adını alır. Daha az sıklıkta koarktasyon, çıkan aorta veya abdominal aorta gibi başka lokalizasyonlarda da görülebilir. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülür (39,47,48). Preduktal (infantil) koarktasyon; tipinde lezyon duktustan öncedir. Bu tip

koarktasyonda duktus hemen daima açıktır. Postduktal (erişkin) koarktasyon; tipinde ise darlık sol subklavian arterin ayrıldığı noktanın distalinde ve duktusun aortaya bağlandığı seviyededir. Bütün aort koarktasyonlarının yaklaşık %75'ini oluşturur. AK'lu olguların %46'da aort kapağı biküspittir. Ayrıca bu hastalarda sık görülen diğer anomalilerin başında arcus aortanın tübüler hipoplazisi, PDA ve VSD gelir(49).

Hipertansiyon, sol kalp yetmezliği ve alt ekstremitte perfüzyon bozukluğu, efor dispnesi, başağrısı, burun kanaması, çabuk yorulma gibi semptomları vardır. Fizik muayenede sıcak el-soğuk ayak bulgusu saptanabilir. Karotid arterlerde belirgin ve sıçrayıcı nabız palpe edilirken, alt ekstremitte nabızları zayıf ve gecikmelidir. Üst ve alt ekstremiteler arasında sistolik kan basıncı farkı 20 mmHg'dan fazladır. Dinamik sol ventrikül apeks vuruları palpe edilir. En iyi sırtta, interskapular alanda duyulan sistolik bir üfürüm vardır. Ayrıca göğüs ön duvarında kollateraller olabilir ve bunlara bağlı devamlı bir üfürüm duyulabilir. Süt çocuklarında ilave kalp defektleri ve kalp yetersizliği varsa, akciğer grafisinde pasif konjesyon ve kardiyomegali görülür. Daha büyük çocuklarda görünüm normaldir. 20 yaşından büyüklerde kalpte hafif veya orta derecede büyüme sıktır. Gelişmiş kollaterallerin kostaların alt kenarını erozyona uğratarak çentikler oluşturduğu görülür. Baryumlu özofagus grafisinde koarktasyona uğramış segmentin özofagusta oluşturduğu iz ile poststenotik dilatasyonun izi (E) harfi şeklinde görülür. EKG çoğu kez normaldir. Yenidoğan ve süt çocuğunda sağ ventrikül yüklenme bulguları, büyük çocuklarda ise sol ventrikül hipertrofisi vardır(41).

Tedavi: Enfektif endokardit profilaksisi, varsa kalp yetmezliğinin tedavisi gerekir. Asemptomatik çocuklarda ameliyat en geç okul döneminden önce yapılmalıdır. Semptomatik olan hastalara balon anjiyoplasti veya derhal cerrahi tedavi uygulanmalıdır (41).

2.1.5.6.PulmonerDarlık

Pulmoner darlık (PD), KKH'larının yaklaşık %7-12'sini oluşturur. Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun en sık nedenidir. Darlık valvüleri, subvalvüleri (infundibuler) veya supralvalvüleri olabilir (41). Darlık hafif ise çocuklar asemptomatik, orta derecede darlık varsa efor dispnesi ve yorgunluk olur. Ağır darlıkta da, KKY göğüs ağrısı ve taşipne görülür. S2 geniş ve çift olabilir. Sistolik ejeksiyon üfürümü ve S4 duyulabilir. Akciğer grafisinde pulmoner vaskülarite azlığı, EKG'de sağ aks sapması, sivri ve dar P dalgaları görülebilir (41).

Tedavi: Asemptomatik ve sağ ventrikül sistolik basıncı 70 mmHg'yı aşanlarda veya kapak gradiyenti 70 mmHg'yı aşanlarda elektif girişimsel tedavi (balon valvotomi veya cerrahi kapak onarımı/infundibuler myomektomi) uygulanmalı, kritik darlığı olan yenidoğanlarda PGE-1 infüzyonuyla duktus arteriyozusun açık kalması sağlanmalıdır. Enfektif endokardit profilaksisi (cerrahi sonrasında da) verilmelidir. Balon valvüloplasti başarısız olursa cerrahi yapılır (41).

2.1.6. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.6.1. Fallot Tetralojisi

Fallot tetralojisi bir yaşından sonra en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır. Karakteristik özellikleri, geniş yapıda VSD, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı, ata biner tarzda dekstrapozisyonlu aorta ve sağ ventrikül hipertrofisi şeklindedir. Eğer bunlarla birlikte ASD'de varsa Fallot pentalojisi de denmektedir (49).

Hastaların çok küçük bir bölümü asemptomatiktir. Çoğunlukla değişik derecelerde gelişme geriliği, siyanoz, çomak parmak, egzersiz dispnesi, çabuk yorulma, çömelme ve hipoksi hecmeleri görülür. Tipik çomak parmak 6 aylıktan önce görülmez. Hipoksi hecmeleri dışında, istirahatteki çocukta taşikardi ve taşipne olmaz, kalp yetmezliği nadir gelişir. Sol orta sternum sınırında sistolik bir trıl palpe edilebilir. Aorta kaynaklı ejeksiyon klik işitilebilir. 2. kalp sesi sadece aortik komponente ait olarak tek işitilir. Pulmoner kapaktan kaynaklanan 3–5/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü sternumun sol kenarında 2–4. interkostal aralıklar arasındadır ve sol omuza yayılır. Sağ ventrikül çıkış yolu darlığı arttıkça üfürüm hafifler ve kısalır. Yenidoğanlarda pulmoner atrezi ile birlikte olan Fallot tetralojisinde, mevcut PDA nedeniyle nadiren sürekli üfürüm alınabilir (39).

Akciğer grafisinde damarlanma az, pulmoner konus belirsizdir. Apeks sola ve yukarı kalkıktır. Bu görünüm tahta pabuç (sabot) görünümü olarak tanımlanır. EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları ve sağ ventrikül hipertrofisi gözlenir. Doppler yöntemiyle pulmoner basınç farkı değerlendirilebilir. Klinik, EKG ve ekokardiografi ile çok kesin karar verilemeyen veya ek bilgi istenilen durumlarda kalp kateterizasyonu ve anjiyografi yapılır (41).

Siyanozu ciddi olanlarda gelişme geriliği görülebilir, hipoksik nöbetler gelişebilir. Siyanozu sekonder polisitemi meydana gelir. Demir eksikliği anemisi yönünden hastaların

izlenmesi gerekir. Subakut bakteriyel endokardit nadir bir komplikasyondur. Beyin apsesi ve serebrovasküler olaylar seyrek olmakla beraber oluşabilir. Pıhtılaşma bozukluğu uzun süren siyanozun, geç bir komplikasyonudur. Ameliyat yapılamayan vakaların çok büyük bir bölümü hipoksi ve enfektif endokardit gibi nedenlerle çocukluk yıllarında kaybedilir (41).

Tedavi: Siyanozu çok şiddetli olan bir yenidoğanda prostaglandin E1 uygulanması cerrahi yapılanaya kadar duktusun açık tutulması için yararlı olacaktır. Hematokrit ve hemoglobinin takip edilmesi ve demir eksikliği anemisi, dehidratasyona ve olasılıkla trombolitik komplikasyonlara neden olan ateş veya başka hastalıklar acilen tedavi edilmelidir. Bir infanttaki hipoksik ataklar başlangıçta diz-göğüs pozisyonuna getirilerek, yüksek konsantrasyonda oksijen ve morfin sülfat uygulanarak tedavi edilmelidir. Eğer asidoz varsa ve hemen düzelmeyorsa intravenöz sodyum bikarbonat ve bir alfa-adrenerjik agonist verilmelidir. Hipoksik atakların önlenmesinde propranolol yararlı olabilir. Fallot tetralojisinde dijital preparatlarının ve diüretiklerin yeri ve yararı yoktur. Özellikle sistemik pulmoner arter şanti olanlarda bakteriyel endokardit ciddi bir komplikasyondur. Beyin apsesi gelişebilir. Erken tanı ve iyi tedavi sekel olasılığını azaltır. Siyanotik nöbetleri olan olgularda derhal cerrahi, uygun olan olgularda 1 yaşından sonra cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi tam ve küratif olarak bir seferde yapılır(39).

2.1.6.2.PulmonerAtrezi

Pulmoner atrezi, ventriküler septal defekt veya intakt ventriküler septumla birlikte görülebilen, nadir ancak morfolojik özellikleri çok değişken olabilen kompleks bir konjenital kalp anomalisidir (50). Pulmoner atrezi ve VSD birlikteliğinde sağ ventrikül çıkışı tümüyle aortaya olur. Pulmoner kan akımı PDA veya bronşiyal kollateral dolaşım ile gerçekleşir. Pulmoner atrezi ve normal ventrikül septumu nadir görülür. Sağ ventrikül belirgin şekilde hipoplastiktir. Sağ atriyum basıncı yükselir ve kan foramen ovale yolu ile sol atriya geçer. Burada pulmoner venöz kanla birleşerek sol ventrikül ve aortaya pompalanır. Pulmoner akımın tek yolu PDA'dır(50).

Ciddi siyanoz ve solunum sıkıntısı vardır. 2. kalp sesi tek ve şiddetlidir. Tüm prekordiyumda PDA veya bronşiyal kollateral dolaşıma bağlı devamlı üfürüm duyulabilir. Pulmoner atrezi ve ventrikül septumu normal olan yenidoğan bebeklerde duktus arteriyozusun kapanmaya başladığı ilk saatler ya da günlerde siyanoz belirginleşir. Tedavi edilmezse

hastaların çoğu kaybedilir. Akciğer grafisinde pulmoner atrezi ve VSD'de pulmoner kan akımının derecesi ile değişiklik göstermek üzere kalp küçük veya çok geniştir. Sağlam ventrikül septumu ve pulmoner atrezide akciğer vaskülaritesi azalmış, kalp boyutu değişik boyutlardadır (41). EKG'de VSD ile olan pulmoner atrezide sağ ventrikül hipertrofi bulguları; sağ atriyal genişleme, sol ventrikül üstünlüğü veya hipertrofisi saptanır (41). Ekokardiografi tanıya yardımcıdır, kalp kateterizasyonu ile kesin tanıkonulur.

Tedavi: Tedavide amaç öncelikle duktusu açık tutmaktır. Bu nedenle cerrahi girişime kadar prostaglandin E1 infüzyonu yapılmalıdır (39). VSD ile olan pulmoner atrezili olguların tedavisinde, uygun olgularda transkateter valvotomi veya valvüloplasti cerrahiye tercih edilebilecek güvenli ve etkili bir girişimdir.

Buna karşın sağ ventrikül esnekliğindeki yetersizlik nedeniyle sağ atriyum kanının büyük kısmı sol atriya yönelmiş için, olguların çoğunda aort ve pulmoner arter arasında yapay bir bağlantının (örn, Blalock-Taussig şantı) yapılması gerekir(41,46).

2.1.6.3. TriküspidAtrezisi

Triküspit kapak tamamen kapalıdır ve sağ atriyumla sağ ventrikül arasında hiç bir bağlantı yoktur. Sistemik venöz dönüşün tek geçiş yolu genelde geniş bir foramen ovaledir. Sıklıkla ASD, VSD, PDA gibi defektlerle beraberdir. Siyanoz şiddetlidir, taşipne ve hipoksik hecmeler sıktır. Akciğer grafisinde kardiomegali, EKG'de sol aks sapması, sağ atriyum hipertrofisi ve sol ventrikül hipertrofisi görülür (39).

Tedavi: Hastaya oksijen, asidoz varsa bikarbonat tedavisi ile suportif tedavi yapılırken yeterli ASD yoksa acilen septostomi uygulanır. VSD yoksa veya küçük ise hastanın yaşaması PDA'ya bağımlıdır. Bu durumda PGE1 infüzyonu ve ardından hemen şant ameliyatı gerekir. Bu tip paliyatif yöntemlerle yaşatılan hastada bir kaç sene içinde düzeltici ameliyatlar uygulanır(39).

2.1.6.4. Büyük ArterTranspozisyonu

Yaklaşık 4500 canlı doğumda bir görülen, sistemik ve pulmoner dolaşımın seri halde sürmüyor, iki ayrı paralel dolaşımın olduğu büyük arter transpozisyonunun da (BAT) ventrikülden atılan kanın çok büyük kısmı aynı ventriküle döner. Pulmoner dolaşımdan

sistemik dolaşıma geçen kan miktarı, anatomik sol-sağ şantı ve efektif sistemik kan akımının düzeyini belirler. Sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma geçen kan miktarı da efektif pulmoner akımını belirler. Dolaşımlar arası karışım miktarı ve pulmoner/sistemik akım oranı hastanın klinik ağırlığını belirler. Hastaların %40'ında VSD ile karışım sağlanırken ventriküler septumun intakt olması halinde foramen ovale, ASD, PDA ile çok az düzeyde şant sağlanır, birinin olmaması yaşama bağdaşmaz(39).

Basit BAT (ASD, VSD yok); doğumdan sonra belirgin siyanoz, solunum sıkıntısı, asidoz başlar ve müdahale edilmeyen bebekler ilk günler veya haftalar içinde kaybedilir. Üfürüm yoktur veya hafiftir.

BAT+VSD; siyanoz hafiftir, ağlarken belirginleşir. Klinik bulgular daha hafiftir, ancak kalp yetersizliği bulguları başladığında semptom verdiğinden, tanı konulması aylarca gecikebilir. Üfürüm genelde duyulmaz, akciğer grafisinde kalp büyük, yan yatmış yumurta şeklinde, üst mediasten dar, akciğer vaskülaritesi normaldir veya artmıştır. EKG'de bulgu vermez. Fizyolojik sağ aks deviasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi vardır (bunlar yenidoğan için zaten normal bulgulardır). Süt çocukluğunda sağ atriyal ve ventriküler hipertrofi belirgindir. Ekokardiografi kesin, noninvazif ve en hızlı tanı yöntemidir. Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi genellikle tedavi amaçlı balon atriyal septostomi için yapılır(39).

Tedavi: İntakt ventriküler septumlu hastalarda yetersiz PaO₂ (<20mmHg) ve yüksek PaCO₂, asidoz, hipotansiyon sıklıdır. Bu hastalarda Duktal düzeyde karışım sağlanması için PGE₁ verilmelidir. Cerrahi olarak Arteriyel Switch (Jatene) ameliyatı tercih edilmektedir. Erken tanı konulabilmiş hastalarda ilk 2 hafta içinde ameliyat yapılabilir (39).

2.1.6.5.Total Pulmoner Venöz DönüşAnomalisi

Pulmoner venlerin sağ atriyuma boşaldığı bu anomalide ciddi hipoksi vardır. Pulmoner venlerin kalbe bağlandıkları yere göre suprakardiyak, kardiyak, infrakardiyak olmak üzere üç tipi vardır. Ayrıca ikisi bir arada olabilir. Suprakardiyak tip (%50); vena kava superiora açılır. Kardiyak tip (%25); koroner sinüse veya doğrudan sağ atriyuma açılır. İnfrakardiyak tip (%20); ana pulmoner ven kalbin arkasından aşağı doğru iner, diyafragmayı da geçerek portal sisteme açılır, buradan da vena kava inferiora açılır. Miks tip (%5); iki tip aynı anda görülebilir. Hemen hemen hepsinde atrial sağ-sol şant vardır. Vakaların yaklaşık 1/3'ünde PDA, VSD, aortik ark anomalileri bulunabilir (39).

Klinik durum drene olan anormal venöz yapısının obstrüksiyonlu olup olmamasına bağlıdır. Obstrüksiyon yoksa sağ atrial ve ventriküler hacim yüklenmesi ve interatrial sağ sol-şant olur. Klinik bulgular çok ağır olmayıp 5-6 aydan sonra ortaya çıkar. Siyanoz, takipne KKY bulguları ve PH bulguları vardır. Obstrüksiyonlu tiplerde ise ilk hafta içinde ağır solunum yetmezliği, hipoksemi, pulmoner hipertansiyon (PH) gelişir ve hastalar ilk haftalarda kaybedilir. Akciğer grafisinde kardiyomegali, Tip 1’de ana pulmoner ven sol üstte, genişlemiş vena cava superior ise sağ üstte mediasten görüntüsünü genişlettiğinden kardan adam veya 8 görüntüsü gözlemlenir. Tip 3 ise akciğer ödemine yol açtığından respiratuar distress sendromu benzeri görüntü verir ve klinik bulguları da benzediğinden yanlış tanıya yol açabilir (39).

2.1.6.6.TrunkusArteriyosus

Ventriküllerden koroner, pulmoner ve sistemik dolaşimleri besleyen tek bir damar çıkmasıdır. Trunkal kök dekstropozedir yani interventriküler septuma ata biner tarzda oturur. Pulmoner arter genellikle tek bir kök veya yandan iki damar şeklinde çıkar. Klinik pulmoner akım miktarına ve trunkal kapak yetersizliği derecesine bağlıdır (42).

KKY, çabuk yorulma, dispne, sık pulmoner enfeksiyon, büyüme gelişme geriliği ile birlikte hızla PH ve Eisenmenger sendromu gelişir, hasta genellikle ilk yaş içinde kaybedilir. Siyanoz hafif veya yoktur, kalp büyük, prekordiyum belirgin, S2 sert ve tek, sistolik ejeksiyon üfürümü ve ejeksiyon kliği duyulur. Pulmoner darlık (PD) varsa pulmoner akım azalmıştır, siyanoz vardır ve giderek artar. Polisitemi ve çomak parmak eşlik eder. Akciğer grafisinde kardiyomegali, artmış pulmoner vaskülarizasyon, sağ arkus aorta görülür. EKG’de sağ ventrikül hipertrofi ya da kombine hipertrofi görülür(42).

Tedavi: Tüm ameliyat edilemeyen vakaların %75’i ilk 3-12 ay içinde kaybedilir. Cerrahi girişim ilk 3-4 ay içinde yapılmalıdır. PD varsa Fallot tetralojisine benzer klinik bulgular ile erişkin çağa kadar yaşayabilirler.

2.1.6.7. TekVentrikül

Tek ventrikül, mitral ve triküspid kapakların ya da ortak atriyoventriküler kapağın tek bir ventriküle açıldığı anomalidir (41). Hastalar ventrikül tipi, atriyoventriküler kapakların durumu, büyük damar patolojileri yönünden incelenir. Sol ventrikül tipi %65–78 vakada

izlenirken, %10–15 vakada sağ ventrikül tipi izlenir. %10–20 vakada hem sağ hem sol ventrikül özelliği gösteren ventrikül tipi saptanır. Hastaların büyük bir kısmında büyük arterlerin malpozisyonu, nadir hastada normal ventrikül büyük arter ilişkisi gözlenir. Tek ventriküllü hastalarda ventrikül sistolik fonksiyonu, hem pulmoner hem de sistemik dolaşımı sağlar. Başlangıçta normal olan ventrikül fonksiyonu, basınç, volüm yükü ve eşlik eden patolojilerin etkisiyle bozulur(51).

Tek ventriküllü hastalarda en önemli semptom, doğumdan sonra izlenen siyanozdur. Bunun yanında ilerleyen dönemlerde, senkop, büyüme geriliği, egzersiz intoleransı gibi nonspesifik yakınmalar da izlenebilir. Pulmoner darlığın olmadığı vakalarda, hafif siyanoz vardır. 2. kalp sesi şiddetli ve dar çift işitilir. 3. kalp sesi ve kısa middiyastolik rulman duyulur (39,52). Akciğer grafisinde pulmoner kan akımının arttığı durumlarda kardiyomegali ve pulmoner vaskülarite artmıştır. Pulmoner kan akımı normal veya azalmış olduğu vakalarda kalp boyutları normal ve pulmoner vaskülarite normal veya azalmıştır (53). EKG’de alışılmışın dışında tüm prekordiyal derivasyonlarda benzer QRS kompleksleri ile ventriküler hipertrofi paterni ve anormal Q dalgaları gözlenir. 1. veya 2. Derecede AV blok olabilir. Aritmiler meydana gelebilir (53). Ekokardiyografi tanı koydururken, kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografi kompleks malformasyonları göstermek için gerekebilir (39).

Tedavi: Anatomik özellikler dikkate alınarak yapılan takip çalışmalarında; çift girişli sol ventrikül, büyük arter transpozisyonu ve hafif derecede pulmoner darlık varlığında prognozun daha iyi olduğu bulunmuştur (51,53). Vakaların hemen yarısı ilk yaş içinde kaybedilir. Tıbbi tedavi olarak kalp yetersizliği tedavisi uygulanır. Hastalara mutlak şekilde enfektif endokardit profilaksisi yapılır. Aortopulmoner şant, pulmoner artere band yerleştirilmesi anatomik yapıya göre uygulanacak palyatif girişimlerdir. Düzeltici cerrahi yöntemler olarak, ventriküler septasyon, Fontan operasyonu ve modifikasyonları gerçekleştirilmektedir. Fontan ameliyatı ile sağ atriyumdan pulmoner artere kan akımı sağlanır. Burada ventrikül yalnızca aorta kan gönderir (39,51).

2.1.6.8.Diğer Kalp Anomalileri

Çok farklı doğumsal kalp bozuklukları olabilir. Kalbin tüm damarları, bölümleri, kapakları ile ilgili bozukluklar görülebilir. Kalbin sağda, solda veya farklı yerleşimleri

görülebilmektedir. Tüm bu bozuklukların %90'ından fazlası bir veya birkaç operasyonla düzeltilebilir. Ameliyattan sonrası hastalarda normal veya normale yakın bir yaşam sağlanabilir.

2.2. Aterosklerozis

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (54). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner arter hastalıkları (KAH) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. KVH'lar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; ateroskleroz ve sıklıkla eklenen tromboz, altta yatan en sık nedenlerdir (55).

2.2.1. Tanımı

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (56).

2.2.2. Patogenezi

Aterosklerozun patogenezi lokal vasküler hasar, enflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Aterosklerozun geç basamakları için belirgin olan vasküler kalsifikasyon, vasküler duvardaki mineral birikimine yol açan dejeneratif bir süreç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte aterosklerozun erken aşamalarında ve oluşumunda vasküler kalsifikasyonu tanımlayan yeni çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklardaki klinik olaylar ile ilişkilendirmiştir (57).

Aterosklerotik süreci hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Aterosklerozda en erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup, daha sonra bu bölgelerde

fibröz plaklar gelişir. Komplikeasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Aterosklerotik plaklardaki başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir(56).

Aterosklerozun gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 1995 yılında Tablo 4'de özetlendiği gibi yapılmıştır.

Tablo-4: Aterosklerozun Patolojik Lezyon Tipleri Veya Gelişim Evreleri

| Plak tipi | Plak karakteristiği | İlişkili klinik sendrom |
|-----------------------|---|--|
| 1- İntimal kalınlaşma | Köpük hücrelerinin infiltrasyonu | Asemptomatik |
| 2- Yağlı çizgilenme | İnfiltrat makrofaj ve düz kas hücrelerinin içine lipid birikimi | Asemptomatik |
| 3- Preaterom | Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı | Asemptomatik |
| 4- Ateroma | Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu | Genellikle asemptomatik, stabil anjina ile birlikte olabilir |
| 5- Fibroaterom | Fibröz tabakalı aterom Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom Fibroz aterom veya organize mural trombus | Stabil anjina pektoris veya asemptomatik |
| 6- Komplike lezyon | İntramural hemoraji ve/veya trombus olan, yırtılmış tip IV veya V lezyon | Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyonun progresyonu |

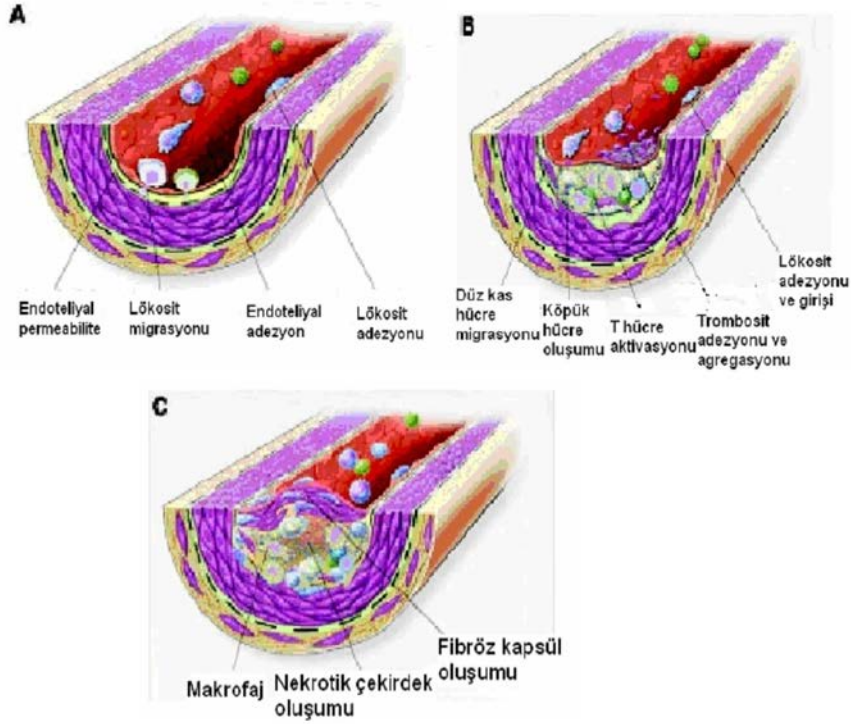
Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri

Ateroskleroz gelişimiyle ilişkili kompleks olayları açıklamak için üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (56). Bunlar;

- 1) Hasara yanıt hipotezi
- 2) Tutulmaya (retention) yanıt hipotezi
- 3) Oksidatif modifikasyon hipotezi

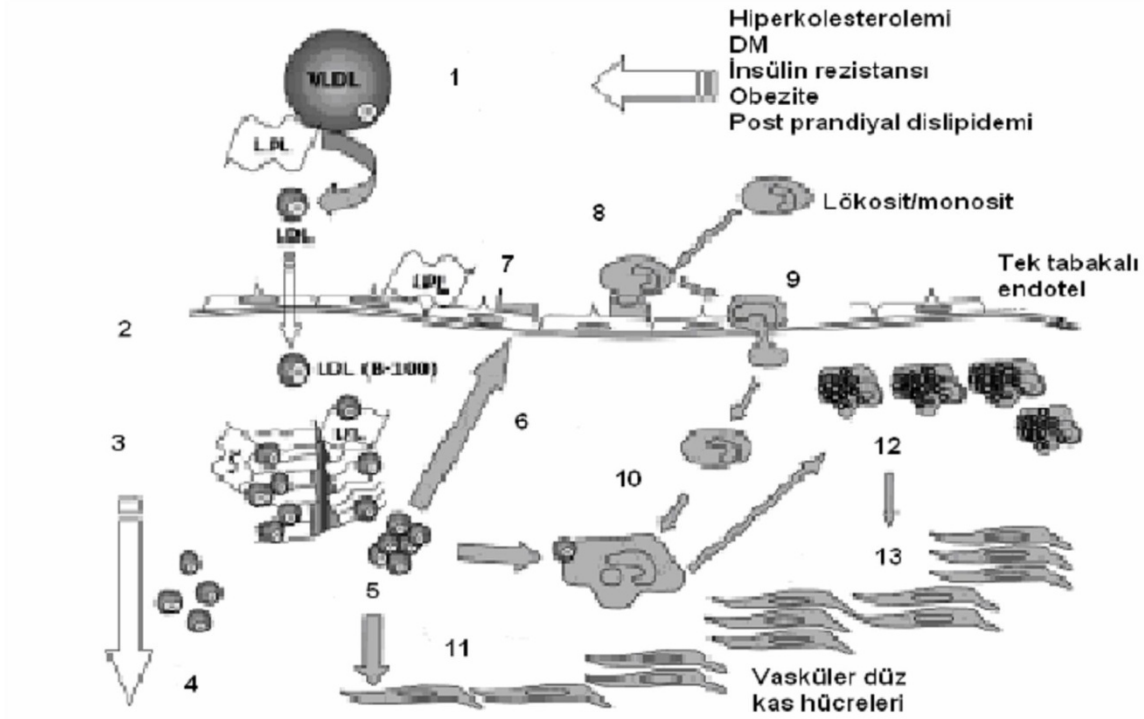
1) Hasara Yanıt Hipotezi: Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki ("response to injury") hipotezidir. Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır (58). Endotel hasarı, normal vasküler özellikleri değiştiren bir takım kompensatuvar cevaplara yol açar. Örneğin, hasar, lökosit ve trombositlerin endotele adezyonunu artırır ve lokal vasküler antikoagulan çevreyi prokoagulan bir çevreye dönüştürür. Toplanan lökosit ve trombositler, sitokin, vazoaktif ajanlar ve büyüme faktörlerini salgırlar ve intima içerisine düz kas hücre migrasyonunu ve onların proliferasyonu ile karakterize olan inflamatuvar cevabı artırırlar (56).

İnflamatuvar cevabın bir diğer komponenti arter duvarı içerisinde makrofajların toplanmasıdır. Bu makrofajlar LDL partiküllerini alarak içi lipit doluk köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşum süreci inflamatuvar cevapla devam eder. Süregelen inflamasyon olayını, sitokin, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin salınımı ile birlikte olan hücre sel nekroz izler. Lezyonun otokatalitik olarak genişlemesiyle lezyon lümenine doğru ilerler ve sonunda kan akımını bozar (56).



Şekil-1: Hasara yanıt hipotezi (59)(A: Artmış endotel geçirgenliği ve subendotel aralığına LDL birikimi. Endotele lökosit adezyonu ve transmigrasyonu B: T hücre aktivasyonu, lökosit adezyonu, trombosit adezyon ve agregasyonu ile köpük hücre oluşumu C: Süregelen makrofaj birikimi, fibröz kapsül oluşumu ve lezyonun merkezinin nekrozu) (58)

2) Retansiyona Yanıt Hipotezi: Bu hipoteze göre aterosklerozu başlatan olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks komponentleriyle sıkı olarak bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (56). Şekil 2’de retansiyon yanıt hipotezi özetlenmiştir.

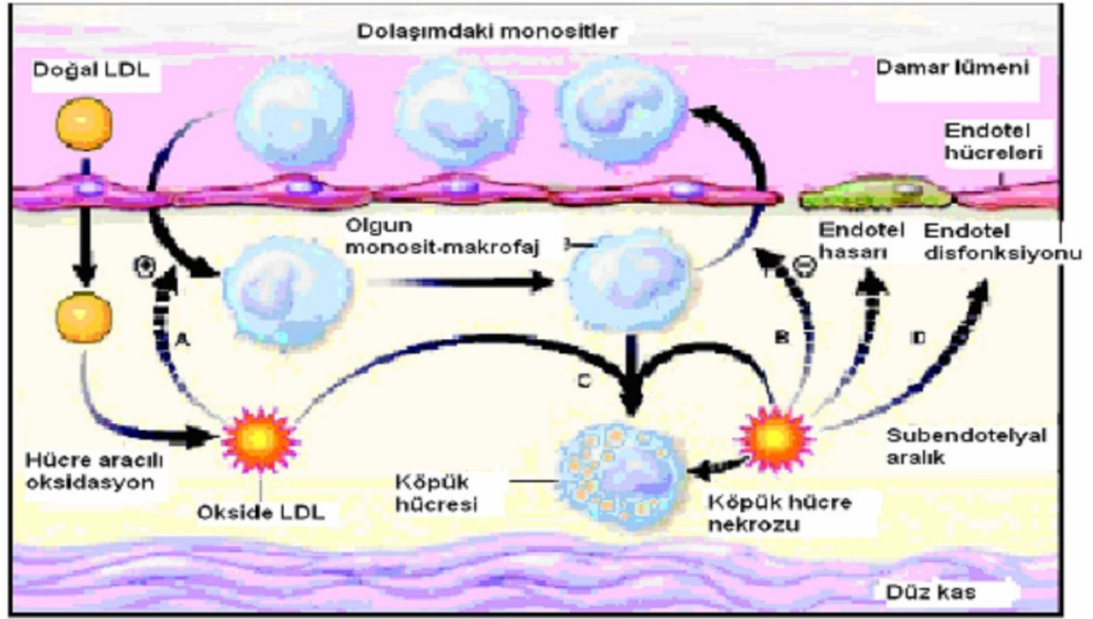


Şekil-2: Retansiyona Yanıt Hipotezi(59)

Lipoprotein sekresyonu ve lipoliz 2. Artergeçiş 3.Bağlanma ve tutulma 4.Atılma (efflux)5.Birikme 6.Kemotaksis 7. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu8. Eklenme 9.Damar dışına atılma10.Farklılaşma11.Modifiye LDL'nin içeri alınması 12.Köpük hücre oluşumu13.Vasküler düz kas hücreproliferasyonu

3) Oksidatif modifikasyon hipotezi: Aterosklerozda oksidatifmodifikasyon hipotezi, kültüre makrofajların Ox-LDL varlığında lipit yüklü hücelere dönüştüğü görüşü ile ortaya çıkmıştır (60).Modifiye LDL'nin in vitro düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde monositkemotaktik protein-1'in sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Ox-LDL, monosit ve lenfositleriçin kemotaktiktir ve Ox-LDL'nin düz kas hücrelerinin proliferasyonunuuyardığı gösterilmiştir (61,62). Ox-LDL, makrofajlar tarafından köpük hücre oluşumuiçin daha hızlı oranda alınmaktadır. Ayrıca, Ox-LDL endotelyal hücreler gibi birtakım hücelere sitotoksiktir(63).

Şekil 3'de oksidatif modifikasyonözetlenmiştir.



Şekil-3: Oksidatif Modifikasyon Hipotezi (www.kcl.ac.uk/.../tabs/image10.gif) (A: Ox-LDL monosit kemotaksisini uyarır. B: Monosit gidişini engeller. C: Köpük hücre oluşumuna aracılık eder. D: Ox-LDL endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açar. E: Ox-LDL birikiminden dolayı köpük hücre oluşur).

Risk Faktörleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III.Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), KA risk faktörleri aşağıda özetlendiği şekilde sınıflandırılmıştır(64).

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Lipid Risk Faktörleri LDL ve trigliserid yüksekliği, High density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, ateroskleroz

2. Nonlipid Risk Faktörleri

A) Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

- HT
- Sigara içimi
- DM
- Obezite
- Fiziksel inaktivite
- Ateroskleroz
- Trombojenik/ hemostatik durum

B) Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
- Etnik grup (Zenciler)

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATPIII)

- Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü (erkek < 55 , kadın < 65)
- Sigara içimi
- HT (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Düşük HDL kolesterol düzeyi (HDL < 40 mg/dl)
- Yüksek LDL kolesterol düzeyi (LDL ≥ 130 mg/dl)

Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, homosistein, Ox-LDL, trigliserid, trigliseridten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (65).

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2.2.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)

Plazmadaki asıl kolesterol taşıyıcı partiküldür. LDL % 80 lipid ve % 20 proteinden oluşur. Protein içeriğinin artması nedeniyle partikül çapı düşer (22-28.5 nm) ve dansite artar (1.019- 1.063 gr/ml). Elektroforezde β -fraksiyonu içinde göç eder (66,67). Lipid içeriğinin %47'sini kolesterol, %23'ünü fosfolipid ve %9'unu TG oluşturur. Kolesterol içeriği en yüksek olan lipoprotein olup, asıl apoproteini apo B-100'dür. Her LDL partikülü bir molekül apo B-100 içerir. Dolayısıyla plazmadaki ölçümü aterojenik lipoprotein partiküllerinin bir ölçütü olup, aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (66,67). LDL tüm dokulara kolesterolü taşıyan asıl lipoproteindir. LDL-kolesterol, total plazma kolesterolünün yaklaşık 2/3'ünü oluşturur. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein'in (VLDL) önce ara yoğunluklu lipoproteine (IDL), sonra da LDL'ye dönüşmesiyle partikülün plazmada kalma süresi birkaç saatten 2,5 güne çıkar. Uzun ömürlü bir partikül olması LDL'nin dokular için kolesterol kaynağı olarak işlev görmesini sağlar (68,69). LDL'nin hücre içine alınması reseptör aracılığı ile gerçekleşen endositoz ile sağlanır. LDL alımının %65'i karaciğer tarafından bu mekanizma ile gerçekleştirilir. Plazma LDL konsantrasyonunun yükselmesiyle hücreler daha fazla miktarda LDL'yi hücre içine alırlar (67). Dolaşımdaki makrofajlar, yüksek düzeyde çöpçü

reseptör aktivitesine sahiptirler. Bu reseptörler, kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin endositozuna aracılık edebilir (70).

2.2.4. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

En küçük molekülü, en yüksek oranda protein içeren lipoproteindir. %50'si protein, %30'u fosfolipid, %20'si kolesterolden oluşur. Apo AI ve apo AII HDL'nin temel apoproteinleridir. HDL ayrıca apo C ve özellikle apo E içermektedir (66,67,71).

Diskoid yapıda olan HDL partikülü ekstrahepatik dokulardan ve damar endotelinden, lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) aktivitesiyle serbest kolesterolü alır, HDL'de, ester kolesterol oranı arttıkça, LCAT aktivitesi inhibe olur. LCAT yetmezliğinde HDL konsantrasyonu azalır (72,73).

HDL'nin bu özelliği nedeniyle ateroskleroza karşı koruyucu olduğu sanılmaktadır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol, lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan uzaklaştırılır (69,74).

Apo A I ve apo A II, HDL metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Apo AI eksikliğinde HDL katabolizması daha hızlıdır ve çok genç yaşta KAH görülür (75). Ancak apo AII'nin normal katabolizması için de apo AI gereklidir. Apo AI Milano mutasyonu olan insanlarda, HDL seviyesi düşük olduğu halde, KAH daha düşük oranda görülmektedir (76).

HDL ve apo AI, gelişmiş vasküler reaktivitede gerileme sağlar. Bu etki HDL ve apo AI'in ters yönde kolesterol taşınmasını arttırmasına bağlanmaktadır. Apo AI, ateroskleroz'un inflamasyona cevabı olan LDL oksidasyonunu önlemek üzere, LDL'den bu potansiyeldeki molekülleri uzaklaştırır. Apo AII'nin ise, lipid peroksidlerinin oluşumu üzerinde önleyici etkisi gösterilememiştir (77,78).

İnsan deneyleri sonucuna göre, HDL öncüllerinin üretimi arttıkça, ters kolesterol taşınımı artar ve aterogenez oranı azalır (79).

2.3. Okside LDL(Ox-LDL)

Ateroskleroz, lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, oksidatif stres, kronik enflamasyon ve trombozaya atkinliğin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tür süreçlerin her birisi teker teker ya da çoğunlukla bir araya gelerek, kardiyovasküler hastalığın klinik ekspresyonunda rol oynamaktadır (80). Ox-LDL, hem proenflamatuvar hem de proaterojenik olup, aterosklerotik lezyonların başlaması, ilerlemesi ve potansiyel olarak destabilizasyonunda aktif bir şekilde yer almaktadır (81). Bu nedenle, bu bileşik, lipid rahatsızlıkları için altta yatan risk, enflamasyon ve trombozu birleştirici bir faktör olarak görev yapabilmektedir (82).

Günümüzde artık ateroskleroz gelişiminden tek başına kolesterolün sorumlu olduğu fikri yetersiz kalmış bunun yerine kolesterolün dağılımı ve taşınmasında daha önemli olduğu düşüncesi önem kazanmıştır. Özellikle, lipoprotein metabolizması bu konuda büyük önem taşımaktadır. Bunlardan, bilhassa LDL modifiye olursa organizma için zararlı hale gelir ve LDL, Ox-LDL'ye dönüştüğü zaman aterosklerotik özellik kazanır (83).

LDL, oksidasyon, glikozilasyon, asetilasyon veya malondialdehit (MDA)'in bağlanması ile modifiye olur. LDL oksidasyonu, LDL yapısındaki doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile yapılarak, birçok aldehit ve diğer peroksidasyon ürünlerinin oluştuğu bir serbest radikal reaksiyonudur (84). LDL'nin özel reseptörleri aracılığıyla tanınarak hücre içine alındığı, Ox-LDL'nin ise bu reseptörlerden farklı olan ve makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" olaraklandırılan reseptörleri aracılığı ile kontrolsüz bir şekilde hızla içeri alındığı gösterilmiştir (85). LDL'nin kontrolsüz içeri alınımı makrofajları köpük hücrelerine (foam cells) dönüştürür. Vasküler endotel altında köpük hücrelerinin birikmesi aterosklerozun birinci basamağıdır (86).

Öte yandan, LDL'nin oksidatif modifikasyonu ona immunojenik özellik kazandırır (87). Ig-OxLDL, Ox-LDL ile immunize edilmiş pek çok hayvan ve sağlıklı veya farklı hastalıklarına sahip insanlardan izole edilmiştir (88). Ig-OxLDL, Ox-LDL partikülüne karşı oluşmuş otoantikorların heterojen bir grubudur. Klinik olarak belirlenmeleri ateroskleroz gelişimindeki immünolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlayabilir. Bu otoantikorlar yalnızca ateroskleroz için spesifik değildirler, fakat artmaları Ox-LDL partiküllerinin artışı ile paraleldir (89).

LDL'nin Oksidasyonu

Lipoproteinlerin modifikasyonlara uğramasının aterosklerozpatogenezinde önemli bir rol oynadığı, özellikle aterosklerotik lezyon gelişimini hızlandırdığı, proinflatuar sitokinlerin salınımını indüklediği, vazodilatasyonu azalttığı ve endotel hücrelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (90). LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (91). Ox-LDL, normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır (92). Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (93).

LDL'nin oksidasyonu arteriyel intimanın ekstraselüler matriksinde meydana gelmektedir. Daha sonra makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" ile içeri alınır (94). Makrofajlar LDL için reseptör taşırlar. Doğal LDL'ler makrofajlara genellikle bağlanamazken, özellikle Ox-LDL makrofaj içine alınarak köpük hücrelerini oluşturur (95). Bundan dolayı sadece modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından doğal LDL'den 8-10 kat daha hızlı alınabilmektedir. Bu modifiye LDL'ler makrofajlarda LDL reseptörlerinden farklı olarak "asetil LDL reseptörleri" tarafından alınır (96). LDL'nin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu MDA gibi reaktif ürünleri oluşturmaktadır. Bu ürünler daha sonra proteinlerin lizin kalıntılarıyla etkileşmektedir (97).

LDL partikülleri yapısında sadece kolesterol bulunmayıp, aynı zamanda kolestanol, kampesterol, sitosterol gibi kolesterol olmayan sterollerde az miktarda bulunmaktadır (98). Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotel hücrelerde Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (99).

Aterosklerotik plaklardan izole edilen LDL'nin yapı ve biyolojik özellikleri açısından doğal LDL'den farklı olduğu, fakat modifiye olmuş Ox-LDL'ye benzediği ve aterosklerotik plaklarda Ox-LDL'nin biriktiği gösterilmiştir (84,89,100).

Lipid peroksidasyonu, LDL'nin kimyasal ajan olmaksızın hücre kültürü ile veya Cu^{+2} iyonlarıyla belli bir süre okside olması sonucu in vitro olarak gözlenebilir (86,101). In

vitro olarak oluşturulan bu oksidasyon LDL'nin oksidatif strese yatkınlığını indirekt yansıtır. LDL'nin oksidasyonu üç safhada gerçekleşir(102):

1. Antioksidanların miktarının azaldığı lagfazi,
2. Hızlı lipid peroksidasyonunun olduğu progresyon (ilerleme) fazı ve
3. Hexanal, 4-hidroksinonenal ve MDA gibi aldehitik ürünlerin olduğu dekompozisyon fazı.

Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) %70-80'i okside olduğunda dekompozisyon baskın olur ve son yıkım ürünleri olarak %25 hexanal, %12.54- hidroksinonenal ve %42 MDA meydana gelir.

Oksidatif olaylar sonunda, modifiye LDL partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immunojenik özellik gösterirler (103). Pek çok araştırmacıya göre lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak oluşan MDA veya 4-hidroksinonenal bağlanmış LDL partikülleri antijenik özelliğe sahiptir. Bu bileşikler LDL'ye bağlanır ve spesifik antikor oluşumuna sebep olan epitopları oluştururlar(104). Ayrıca okside fosfolipidlerde otoantikorları epitopturlar (105). MDA, apoB100'ün lizin rezidülerine kovalan bağlanarak immunojenik özellik kazandırır(85).

Ox-LDL çöpçü ve yakalayıcı reseptörler olarak adlandırılan bir takım spesifik reseptörlere bağlanarak hücrel özelliklere aracılık eder. Birçok Ox-LDL reseptörü tanımlanmıştır, büyük arterlerin endotel hücrelerinde bulunan major reseptör olarak lektin benzeri Ox-LDL reseptörü-1 (LOX-1) karakterize edilmiştir. LOX-1 aortik, karotid, torasik ve koroner arter ve venlerde sentezlenmekte ve HT, DM ve aterosklerozis gibi damar durumunu etkileyen patolojik durumlarda sentezi artmaktadır. Yine yapılan bazı çalışmalar bu reseptörlerin makrofajlarda, düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda ve plateletlerde ifade edildiğini göstermektedir.

Ox-LDL Aterojenik Olaya Altı Mekanizma ile Katılır:

1. Ox-LDL'nin kontrolsüz içeri alınması makrofajları köpük hücrelerine dönüştürür. Onların vasküler endotel altında birikimi aterosklerozun birincil basamağıdır(86).

2. Ox-LDL, monositler için düz kas hücreleri ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal çekici bir maddedir. Makrofajların damar intimasına göçmelerini hızlandırır. Ayrıca Ox-LDL, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını engelleyerek, arter intimasındaki kalış süresini uzatır(103).

3. Ox-LDL, arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir. Hücresel hasar, endotel hasarı oluşturabilir.

4. Ox-LDL, nitrik oksit (NO) aracılığıyla olan düz kas gevşemesini NO aktivitesi ve salınımı üzerine inhibitör etki göstererek azaltır(106).

5. Ox-LDL, prostaglandin I₂ sentezini inhibe eder, ayrıca aterosklerotik plaktaki lipid peroksidasyon ürünlerinin kan monositleri üzerine kimyasal olarak etki ettiği ve siklooksijenaz aktivasyonuna sahip olduğu görülmüştür.

6. Minimal modifiye LDL, endotel hücre kültürü ile inkübe edildiği zaman, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), doku faktörü ve P-selektin aracılığıyla olan monosit-endotel hücre etkileşiminde artışa da kapsayıcı değişiklikler oluşturur(107).

LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler

1. İntrensek Faktörler

a) **Substratın Niteliği:** LDL'nin içerdiği yağ asitlerinin bileşimi oksidasyonda önemlidir. Tavşan ve insanlarda yapılan çalışmalarda LDL'nin oleik asit miktarının artırılmasının oksidasyona duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir(108).

b) **LDL'nin Antioksidan İçeriği:** LDL çeşitli antioksidanlar tarafından oksidasyondan korunur. Gerçekten, LDL'deki α -tokoferol, β -karoten, ubiquinol, 10-lycopen ve probukol gibi antioksidanların miktarının fazla olması oksidasyona olan direnci artırarak lag fazının uzamasını sağlarlar(84,108).

c) **LDL Partikülünün Büyüklüğü:** Küçük, yoğun LDL partikülleri oksidasyonla daha duyarlıdır ve LDL reseptörlerine daha az afinite gösterirler. Bu yüzden daha uzun yarılma süresine sahiptirler ve koroner arter hastalığı için daha fazla risk taşırlar (100,108).

2. Ekstrensek Faktörler

a) **Hücresel Potansiyel Aktivitedeki Değişiklikler:** Hücrelerin süperoksitanyonu salgılama yetenekleri ile makrofajların 1,5-lipooksijenaz ekspresyonundaki farklılıklar LDL oksidasyonunu etkilemektedir(108).

b) Plazma hücre dışı sıvıdaki bazı metallerin (örn; selenyum, bakır, demir) konsantrasyonu veya bu metalleri bağlayan proteinlerin konsantrasyonu (108).

c) Plazma Veya Hücre Dışı Sıvıdaki Antioksidanların Konsantrasyonu: Özellikle ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar büyük öneme sahiptir (108).

d) HDL Konsantrasyonu: HDL'nin lipid peroksidasyonunu azalttığı kaydedilmiştir, ancak bu etkinin mekanizması bilinmemektedir (108).

e) LDL'nin İntimada Bulunma Süresi: Lipoprotein(a), LDL'yi bağlayan glikoproteinler ve matriks proteinlerindeki değişiklikler, LDL veya matriks proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu, LDL'nin intimada bulunma süresini etkiler (108).

Asemptomatik Kardiyovasküler Hastalığın Bir Markırı Olarak Ox-LDL

Kardiyovasküler risk faktörlerinin hepsi olmasa bile büyük bir çoğunluğunda damar duvarında oksidatif strese yol açmaktadır. İlerlemiş lezyon oluşumundan önce, LDL subendotelial boşluktan geçerken oksidize olmaktadır ve aterosklerozun en erken ortaya çıkan özelliklerinden birisi olan endotelial disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar Ox-LDL'nin endotelial hücre toksisitesine ve vazokonstriksiyona yol açtığını göstermiştir. Ox-LDL düzeyleri, aferez ya da statinlerin kullanıldığı lipid düşürücü tedaviyi takiben ortaya çıkan iyileşme ile korelasyon göstermektedir (104,109). Ox-LDL ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Ox-LDL'nin büyük bir kısmının plazmadan ziyade damar duvarında yer alması nedeniyle (damar duvarındaki seviyeler, plazmadaki düzeyden 100 kat daha fazladır) plazma seviyeleri, diğer bütün risk faktörleriyle bir ilişki halinde değildir (104).

2.4. Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (110).

2.4.1. Tarihçe

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat (OP) bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir (111). Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir (112). Uriel tarafından 1961'de insan serumunda yapılan bir çalışmada ilk kez HDL ile PON ilişkisi gösterilmiştir (113). Mackness ve ark., yaptıkları çalışmalar ile, 1985'te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (114), 1988' de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini (115) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (116). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apoAI ve apo J (klusterin) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (Mackness ve ark., 1996) (117). Bu bulguların sonucunda araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelmişlerdir.

2.4.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında %60 sekans benzerliği vardır. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan üyesidir (118).

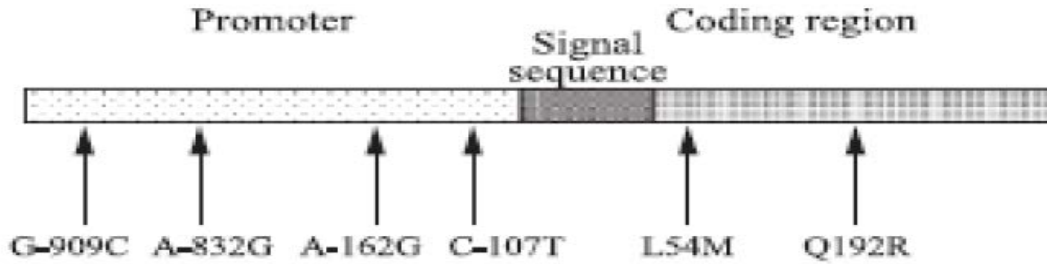
PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (111).

2.4.3. PON1

2.4.3.1 PON1 Gen Polimorfizmi

Günümüzde, PON1 iki yaygın kodon polimorfizmi gösterir (Şekil 4). Bunlar 55. kodonda metionin (M) ile lösinin (L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği (Q/R192) polimorfizmdir. Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizmler bunlardır. Çünkü bu iki alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik aktiviteleri farklılık göstermektedir. Paraokson, PON1192R tarafından altı kat daha hızlı hidroliz edilir. PON1192Q ise sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. Tek bir aminoasitteki değişimin enzim aktivitesini bu kadar fazla etkilemesi enzimin yapısına bağlanmıştır. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkiler. PON1192Q alloenzimi daha koruyucudur (119,120).

M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliza daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir (121).



Şekil-4: PON1 Geninin Polimorfik Bölgeleri (119,120)

2.4.3.2. PON1'in Yapısı

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (Şekil 5). PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin sıklık yapıda olmasına neden olmaktadır (Şekil 5) (122).



Şekil-5: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (122)

KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, apo A1 ve apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, apo A1 ve apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (122).

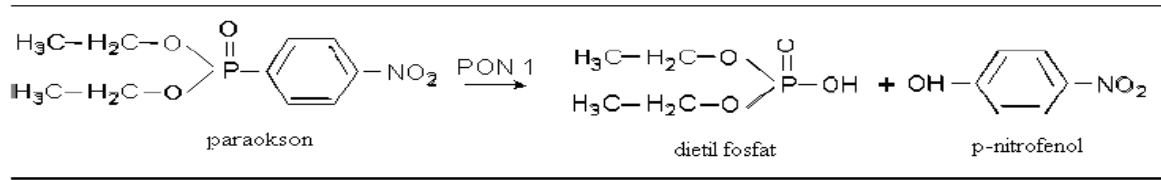
PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapı içerir (123). Her bir yaprak 4 beta tabakası içerir ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki

kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması irreversibl denatürasyona neden olmaktadır. Diğerisi ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir (123).

2.4.3.3. PON 1'in Substratları

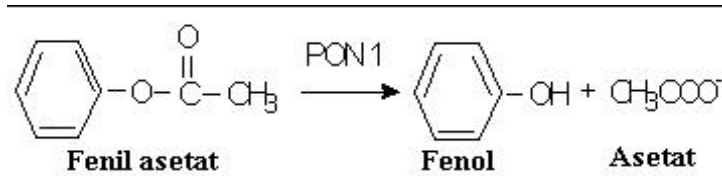
PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir.

Paraokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paraoksonazın hem arilesteraz aktivitesini hem de paraoksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır (Şekil 6) (122).



Şekil-6: Paraoksonazın Paraoksonu Hidrolizi (122)

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir (122) (Şekil 7).



Şekil-7: Paraoksonazın Fenil Asetatı Hidrolizi (122).

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu

düşünülmektedir. İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (135,136).

2.4.3.4. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır. HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, Ox-LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder.

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar. LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi Ox-LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu

olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; Ox-LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (137).

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz-arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MM-LDL'nin, Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın Ox-LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (137).

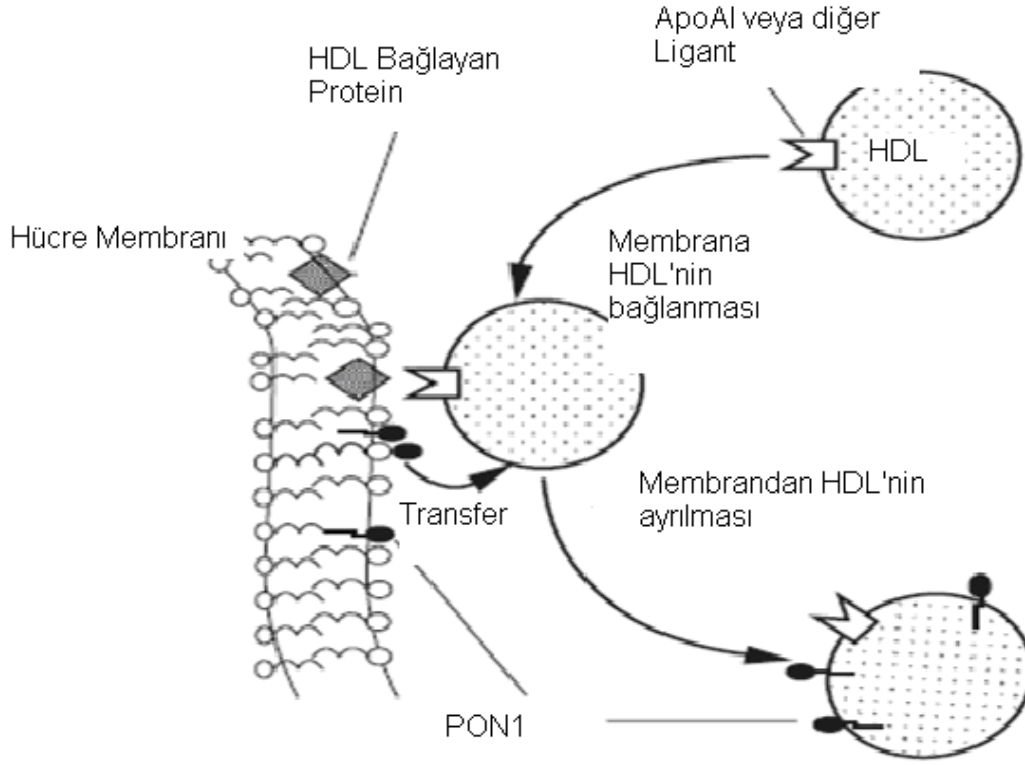
Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin Cu^{2+} iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak TBARS oluşumu üzerine etkisi yoktur. Paraoksonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (137).

2.4.3.5. PON1'in Sentezi

PON1 karaciğer tarafından üretilir ve kana verilir. Kanda HDL ile birlikte bulunur. İnsanda serum PON1 konsantrasyon ve aktivitesi geniş bir aralığa sahiptir. Enzim aktivitesinin ve konsantrasyonunun PON1 geninin polimorfizmiyle birlikte diet, yaşam biçimi ve çeşitli hastalıklardan etkilendiği gösterilmiştir (137).

2.4.3.6. PON1'in Hücrelerden Salınımı

PON1 sekresyonunun mekanizması önemlidir. Çünkü çeşitli faktörler bu mekanizmayı değiştirerek serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. Lipoproteinlerin yokluğunda az miktarda PON1 sekrete edilir. Hücrelerden sekrete edilen PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu stimüle ederken, LDL ve apoA1 etki göstermez. PON1, HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Membrana bağlı PON1 fenilasetata etki gösterir. HDL'nin belirmesiyle bu etki ortadan kaybolur. Bu da HDL'nin PON1'i hücre membranından ayırabildiğini gösterir. HDL ile indüklenmiş PON1 sekresyonu konsantrasyona bağımlıdır. Aynı zamanda reseptöre de bağımlıdır. HDL en uygun alıcı olmasına rağmen fosfolipid kompleks tek başına hücrelerden PON1 salınımını uyarma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sadece fosfolipid içeren lipid kompleks salınım için yeterli değildir. Bu da PON1 salgılanması için niye LDL'nin yetersiz olduğunu açıklamayı sağlayabilir. PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşınca lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (Şekil 8) (118).



Şekil-8. Hücre Membranında Bulunan PON1'in HDL'ye Transferi (118)

2.4.3.7. PON1 ve HDL

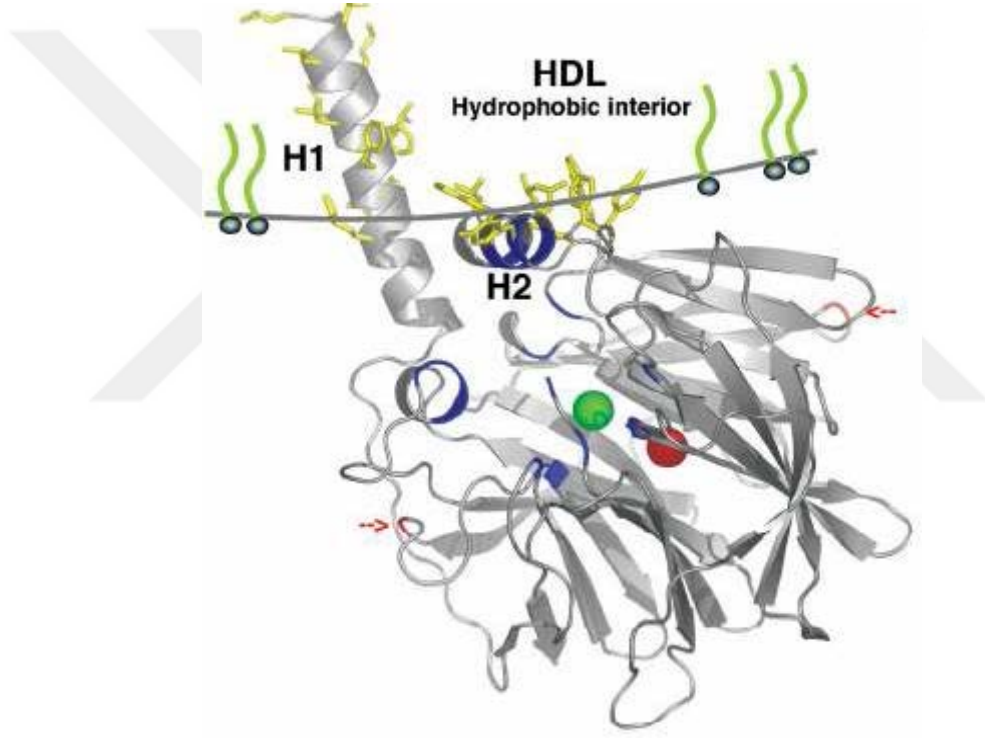
PON1 gen polimorfizmi varyasyonun %25'ini oluşturur, %75 ise diğer faktörler tarafından sağlanır. HDL, PON1 için serum taşıyıcısıdır. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı apoA1 içeren HDL ile birlikte. Aynı zamanda, HDL'nin apo j ve klusterin ile ilişkili PON1 içeren bir alt grubu daha vardır. PON1'in büyük ebatları HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (118).

2.4.3.8. PON1'in HDL'ye Bağlanması

PON1 ve PON3 karaciğerde sentezlendikten sonra kana salınır, orada spesifik olarak HDL'ye bağlanır. HDL periferel hücrelerden kolesterolün taşınmasını sağlayan ve kendisine

bağlı platelet aktive eden faktör, PON1 ve PON3 gibi enzimler ile LDL'nin oksidasyonunu önler (138,139).

HDL yaklaşık 10 nm çapında kompleks bir yapıdır. Bileşiminde öncelikle membran bileşenleri (fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri), apo A1 ve aromatik heliksler yer alır (140). HDL'ye bağlı olan enzimlerden ilk kez üç boyutlu yapısı aydınlatılan PON1 enzimidir. PON1 hidrofobik N terminal ucuyla sonlanır, H2 ve H1 hidrofobik heliksler bir araya gelerek potansiyel membrana bağlanma yüzeyi oluştururlar (şekil 9). Heliks yapılar lizin, triptofan ve tirozin yan zincirleri ile oluşturdukları yapı karakteristiği ile HDL ara yüzeyine girebilmektedir (141).



Şekil-9: PON1'in HDL'ye Bağlanması (141)

2.4.4. PON2

PON2, moleküler ağırlığı yaklaşık 44 kDa olan hücre içinde elde edilen büyük bir proteindir (7,124). Paraoksonaz gen ailesinin üyesi olan PON2 hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. PON2, hemen hemen her insan dokusundan elde edilebilir, yüksek oranda ekspresyon karaciğer, böbrek, plasenta, testis ve kalpte yapılır (125). PON2, kromozom 7q21.3-22.1 üzerinde bulunan paraoksonaz gen ailesinin ikinci üyesidir (125). PON1'e benzerlik gösteren PON2 patofizyolojik şartların sayısına bağlı olarak iki polimorfizme sahiptir. Populasyon çalışmalarında PON2 148. pozisyonda alanin veya glisin (A/G148) ve 311. pozisyonda sistein veya serin (C/S311) aminoasitlerinin yer değişimine bağlı olarak polimorfizm göstermektedir. A/G148 polimorfizmi total veya LDL kolesterol seviyeleri, plazmadaki glikoz seviyeleri ve başlangıç ağırlığının değişimleri ile ilişki halindedir (126,127). C/S311 polimorfizmi ise kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet, alzheimer ve menopoz sonrası kemik ağırlığını düşmesi ile ilişkilidir (128,129).

PON2 genetik polimorfizmi ile farklı plazma lipoproteinleri arasında bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir. İlk olarak PON2 gen polimorfizmleri, lipoprotein metabolizmaları üzerinde direkt bazı fonksiyonel etkilere sahiptir. Örneğin PON2 polimorfizmi lipoproteinlerin sentez ve salgılanması üzerinde fonksiyonel etki gösterir. İkinci olarak PON2 polimorfizmleri PON aktivitesini etkileyebilir. Lipit metabolizma yolundaki bazı önemli enzimleri (lipoprotein lipaz, hepatik lipaz gibi) aktif ya da inaktif yapabilir. Bunun sonucunda lipoprotein kompozisyonu ve lipit seviyeleri değişikliğe uğrayabilir. Benzer ilişki farklı etnik populasyonlardan alınan örnekleri belirleme de zorluk yaratabilir. Bununla birlikte PON2 polimorfizminin lipoproteinlerle ilişkisi belirlenerek; PON2'nin kromozom 7 üzerindeki genetik polimorfizmlerinin, plazma lipoproteinleri içerisindeki ortak karakterlerin önemli varyasyonlar ile bağlantılı olduğunu gösterir (130). PON2'nin fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları az bilinmesine rağmen, hücresel düzeyde antioksidant etkisi olduğu bilinmektedir. PON2'nin transfer edildiği hücrelerde oksitlenmiş lipitler ya da hidrojen peroksidin neden olduğu hücre içi oksidatif stres seviyesinin belirgin şekilde düştüğünü gösterir.

Rosenblat ve ark.'nın yaptığı çalışmada saflaştırılmış rekombinant PON2' nin, LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (124,131). Ayrıca PON2, minimal oksitlenmiş LDL'nin oksidasyonunu da geciktirebilir (MM-LDL). Sonuç olarak;

PON2, hücreleri oksidatif strese korur ve hücrel antioksidant olarak görev yapar. Bununla birlikte PON2'nin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (130).

2.4.5 PON3

PON3, moleküler ağırlığı yaklaşık 40 kDa olan bir proteindir. Paraoksonaz gen kümesi içerisinde insanda kromozom 7 üzerinde PON1 ve PON2'nin arasında bulunur. PON1 ve PON2'ye karşılık PON3, son zamanlarda tanımlanmış karakterizasyonu en az bilinen proteindir. Son zamanlarda İtalya'nın güneyindeki populasyon üzerinde yapılan çalışmalara göre PON3, 311. pozisyonda serin veya tironin (S/T311) ve 324. pozisyonda glisin veya aspartik asit (G/D324) aminoasitlerinin yer değişimine bağlı olarak iki polimorfizm göstermektedir. Fakat bu polimorfizmlerin fonksiyonel önemi belirlenememiştir (125,130, 132).

PON1 benzerlik gösteren PON3'te karaciğerde sentezlendikten sonra kana salınır, orada spesifik olarak HDL'ye bağlanır. HDL periferel hücrelerden kolesterolün taşınmasını sağlayan ve kendisine bağlı platelet aktive eden faktör, PON1 ve PON3 gibi enzimler ile LDL'nin oksidasyonunu önler (132).

PON1 ve PON3 arterosklerozun önlenmesinde farklı rollere sahiptir. PON3 arteroskleroza karşı bazal koruma fonksiyonu sağlarken, PON1'in koruyucu etkisi daha farklıdır. PON1 ekspresyonu, arterogenezin uyarılması lehine baskılanır (133).

PON3, PON1 ve PON2'ye benzer olarak antioksidant özelliklere sahiptir. Draganov ve ark.'larının yaptığı bir çalışma; tavşan serumundan saflastırılan PON3'un in vitro ortamda LDL oksidasyonunu arttıran bakırı inhibe ettiğini göstermektedir. Yine aynı çalışma göstermiştir ki her mikrogram üzerinden oksidasyona karşı LDL'yi korumada tavşan PON3'u tavşan PON1'inden 100 kat daha güçlüdür (125).

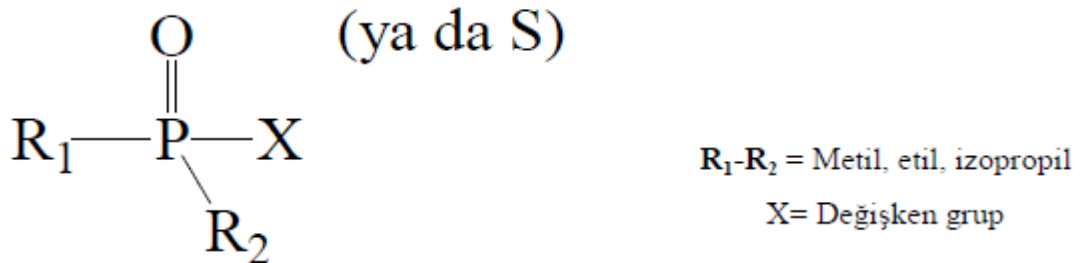
PON3'ün insan dokusunda saflastırılması ve karakterizasyonu zordur. İnsan PON3, HepG2 hücrelerinden klonlanmış ve karakterize edilmiştir (123,132). PON1'e karşın PON3, ne farelerin karaciğerindeki aterojenik diyet ne de HepG2 hücrelerindeki oksitlenmiş fosfolipitler tarafından düzenlenir. Bununla birlikte PON3 oksitlenmiş lipitlerin birikimini önlemez fakat oksitlenmiş LDL'nin neden olduğu monosit kemotaksisi engeller (134). Ayrıca doğal substratları bilinmemektedir. PON3, PON1 gibi paraokson ve fenilasetata benzer sentetik

substratları hidroliz edemez. PON3, PON1'e göre çok az arilesteraz aktivitesine sahiptir ve paraoksonaz aktivitesi göstermez. Fakat laktonazları çok hızlı hidroliz eder (123, 130, 132).

2.4.6. Hidrolitik aktivite; Organofosfatlara karşı koruma

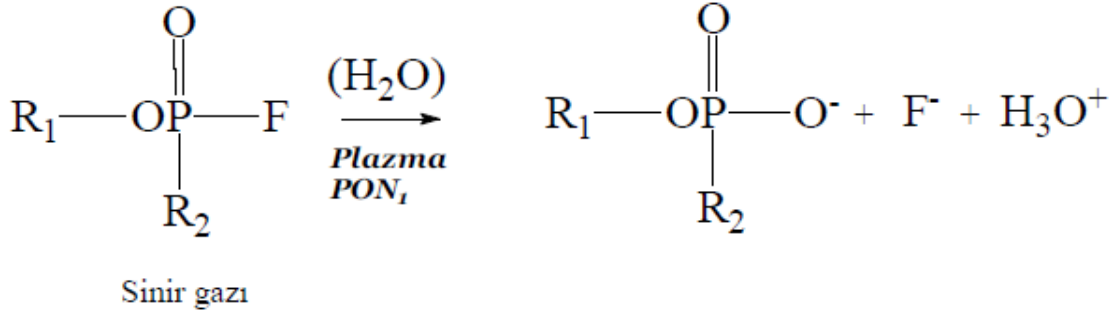
Paraoksonazın arterosklerozisin önlenmesindeki önemli fonksiyonlarından biri OP karşı koruma sağlamasıdır(142). OP bileşikleri, tarımda pestisit olarak ürün verimini artırma ve veteriner ilaçları yapımında kullanılan fosforik asitlerin triesterleridir. OP'lerin etki mekanizması sinir sistemi içersindeki asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu ile ilişkilidir. Asetilkolinesteraz merkezi, somatik ve parasempatik sinir sistemindeki asetilkolinleri ve önemli nörotransmitterleri hidroliz eden bir enzimdir. Paraoksonda asetil kolinleri yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür, ardışık nöron uyarılması ile sinaptik bileşkelere asetilkolin birikimine yol açar. Memelilerde karaciğerdeki detoksifikasyondan kaçan herhangi bir okson OP etki alanına ulaşmadan önce kanda serum PON1 enzimiyle hidroliz edilebilir. Bu enzimin inhibisyonu ile OP zehirlenmeleri ve sinir sisteminde bozukluklar meydana gelir (143).

Organofosfatlar, tüm bileşiklerinde organik molekülünün bir parçasında fosfat grubu veya fosfat türevlerini içerirler. OP'lerin genel formülü büyük çoğunluğunda aynıdır. Merkezde fosfat atomu bulunur ve fosfat atomunun oksijen veya sülfürle çift bağ yapmasına göre farklı adlandırılır (şekil 10). OP, P=O formunda iken yalnızca asetilkolinesterazları etkileyebilir. Genel olarak kullanıldığı insektisidlerde P=S formun oksijen analoglarına dönüşmesi gereklidir. R1 ve R2 grupları genelde alkil veya aril gruplarıdır. X grubu geniş bir değişkenlik göstermekle birlikte genelde alifatik, aromatik ve heterosiklik grupları tanımlamaktadır (144,145).



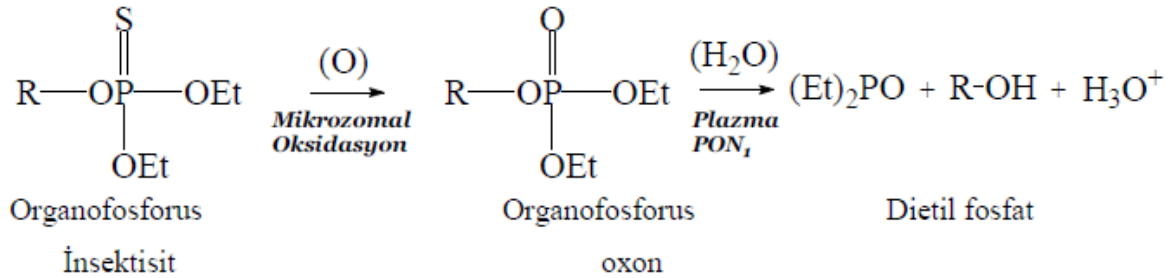
Şekil-10: OP Bileşiği Genel Formülü (144)

Organofosfatlar tarımdaki faydalarının yanı sıra insanların hayatını önemli ölçüde tehdit eden toksik kimyasallardır. Paraoksonaz enzimi savunma sistemi oluşturarak OP'lerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir gazlarını hidroliz ederek bunları daha az zararlı bileşiklere dönüştürmektedir (şekil 11) (145).



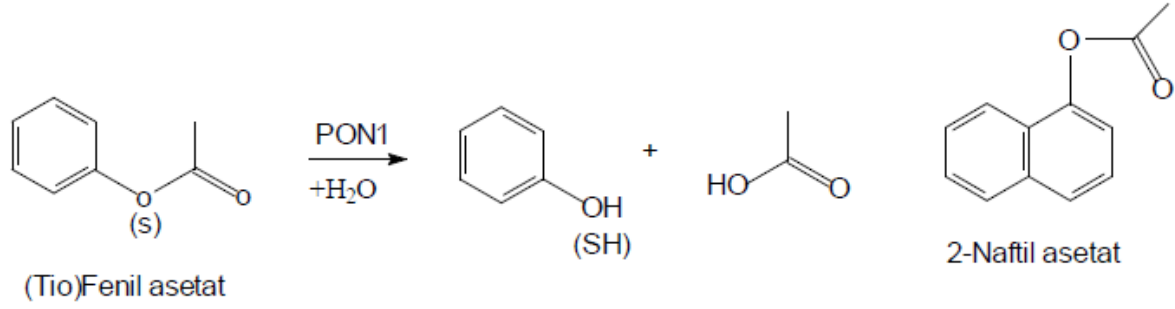
Şekil-11: Sinir Gazlarının Hidrolizi (145)

İnsan serum paraoksonaz enzimi ayrıca paration, diazinon ve klorpirifos gibi çok sayıda insektisitlerin toksik okson metabolitlerini hidrolizleyebilmektedir (şekil 12) (146).



Şekil-12: Organofosforus İnsektisitlerin Detoksifikasyonu (146)

Bu aktivitelerinin yanında PON1 enzimi sınıflandırılmada yer aldığı Arilesteraz grubunda bulunması ile fenil asetat gibi ester substratlarını da hidrolizleyebilmektedir (Şekil 13) (147, 148, 149).



Şekil-13: Aromatik esterlerin hidrolizi (149)

PON1 eksikliği gösteren böcekler organofosfat için hedef organizmadır. Memelilere kıyasla kuşlarda organofosfat zehirlenmesine yatkınlık daha yüksek bulunmuştur, bu da kuşlarda serum PON1 enziminin yokluğuna bağlıdır. Benzer durum sürüngenler ve balıkların zehirlenmeye yatkınlığını da açıklar (13).

Organofosfatlara karşı koruma sadece enzimin kan ve dokuda bulunan düzeylerine bağlı değildir, izoenzimlere de bağlıdır. B tip (R izozim) paraoksonu hidroliz etmede A tipten (Q izozim) daha etkilidir. Fakat birçok organofosfat B'ye göre A izozimi ile daha iyi hidroliz edilebilir. Bu nedenle PON1'in koruyucu rolü değerlendirilirken PON1'in düzeyinin yanısıra tipide dikkate alınmalıdır (142).

2.4.7. Lipopolisakkarid inaktivasyonu; Bakteriyel Endotoksinlere Karşı Koruma

İnsan serumunda HDL'de bulunan bir proteinin bakteriyel lipopolisakkaritleri inaktive ederek toksik semptomları önlediği saptanmıştır. Lipopolisakkarit inaktivasyonu immunolojik olmaktan çok enzimatik bir reaksiyondur. Bu reaksiyondan sorumlu enzimin PON1 olduğu saptanmıştır. PON1, bakteriyel lipopolisakkariti lipit A molekülündeki 4' fosfat üzerine fosfataz etkisi ile hidroliz eder. HDL'nin bir subfraksiyonu olan Tripanolitik faktör (TLF) Trypanosoma Brucei'e sitotoksiktir ve apo AI, PON, haptoglobülin ile ilişkili bir proteindir. Lizozomal pH'ta aktive olan PON'un peroksidaz aktivitesi olduğu düşünülmektedir. HDL kompleksinin endotoksin toksisitesine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Gram (-) bakteriyel enfeksiyon sırasında endotoksemi gelişimine karşı korumayı bir ölçüde sağlar. PON, makrofaj hücre yüzeyindeki CD14 spesifik bağlayıcı proteinle, bakteri yüzeyinden köken alan lipoprotein polisakkaritin etkileşimini önler. Aksi takdirde TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin salınımını başlatır, bu sitokinler değişik semptomlara neden olur (142).

Dr Standiford'un yaptığı çalışmada; farelere, lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonundan iki saat önce saflaştırılmış PON1 enjekte edilmiştir ve hayvanların %60'ı hayatta kalmıştır. Buna karşılık farelere LPS enjeksiyonundan 2 saat sonra PON1 verildiğinde farelerin % 30'u yaşamıştır. PON1 enjeksiyonu hiç yapılmadan LPS verildiğinde bütün fareler ölmüştür. Bu ve diğer çalışmaların sonucu olarak PON1'in hücreleri LPS'den koruma yeteneğine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Fakat PON1'in tip ve düzeyinin bireylerin endotoksinlerine karşı duyarlılığı ve sensitivitesinde fark yaratıp yaratmadığı tartışmalıdır (150).

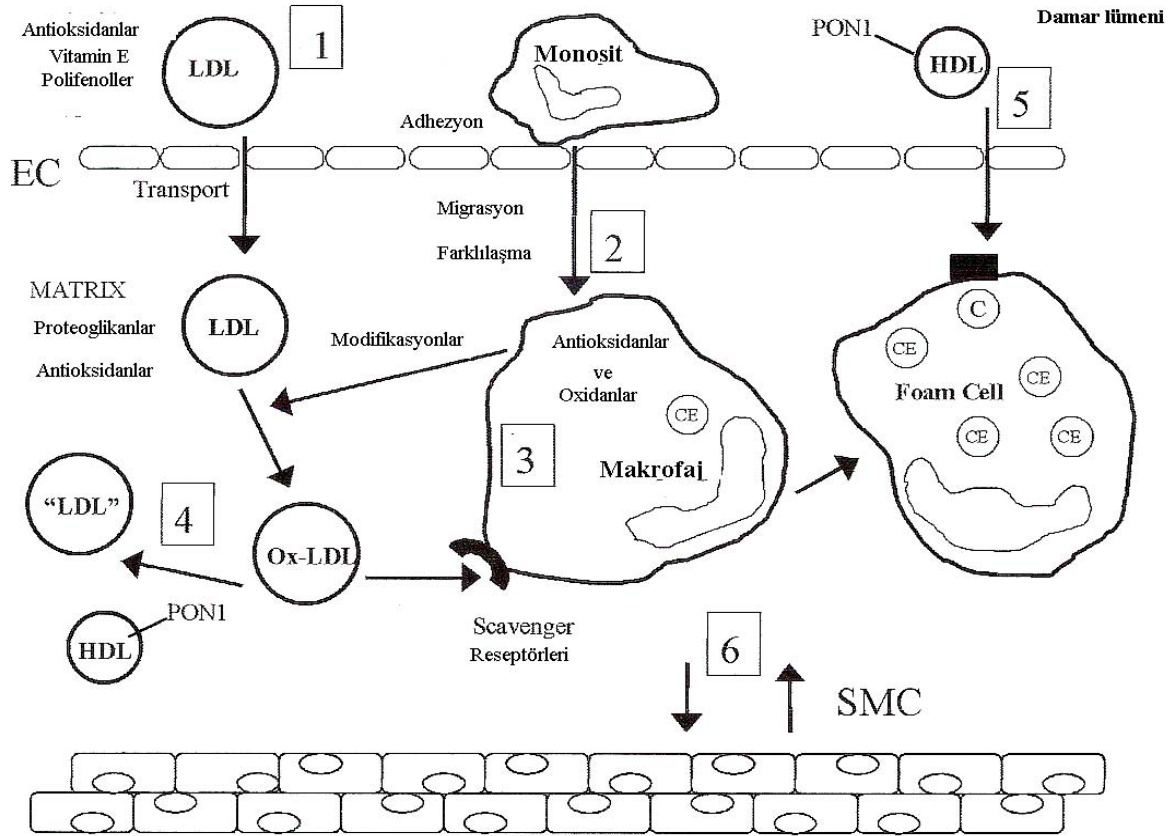
2.4.8. Oksidatif veya peroksidatif aktivite; LDL oksidasyonunun önlenmesi

PON1, LDL oksidasyonu üzerinde HDL'nin koruyucu etkisinden sorumlu, HDL ana bileşenidir. HDL, antioksidant ve antienflamatuvar özelliklere sahiptir ve LDL oksidasyonunu buna bağlı olarak da arterosklerozisi geciktirir. Paraoksonaz arterosklerozise karşı koruyuculuğunu sahip olduğu laktonaz aktivitesi ile göstermektedir. Enzim 4 atomdan 7 atoma kadar değişen lakton halkası ihtiva eden en az 30 çeşit laktonu hidrolizleyebilmektedir (151,152).

2.4.9. PON1' in Ox-LDL ile Etkileşimi

Yüksek dansiteli lipoprotein bağımlı PON1, LDL'yi oksidasyona karşı korur ve aynı zamanda PON1 makrofajları da oksidatif stresten korur (153). PON1 inhibitörlerinin HDL ile birlikte eklendiğinde, LDL oksidasyonunu artırması hem PON1 inaktivasyonuna hem de HDL lipitlerinin total lipit peroksit oluşumuna katılmasına bağlıdır (154). *İn vivo* serum PON1 HDL'ye bağlı olduğu için başlıca görevi HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu nedenle, bir çok çalışma HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da (geçiş metal iyonları ve serbest radikalleri aracılığıyla oksidasyon indüklendiğinde) engellemektedir (Şekil 14). Bu etki PON1'in lipoprotein kaynaklı peroksitlerini hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır (155). Benzer ester bağı lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesteril ester peroksitlerinde bulunabilir. Okside olmuş lipoproteinlerde benzer bir kimyasal yapı HDLbağımlıPON1 için fizyopatolojik substrat olabilir. Okside olmuş HDL'de bulunan peroksitlerin PON1 aracılığıyla hidrolizi, PON1'in daha önce oluşturulmuş olan okside lipoproteinler üzerine ve buna bağlı

olarak aterojenik etkileri geri çeviren mekanizmalarda rol oynadığını düşündürür. Okside olmuş HDL'ler üzerine PON1 etki ettikten sonra, yağ asiti hidroperoksitlerinin birikimi azalmıştır. Nitekim bu ürünler hızla metabolize edilirken, PON1 esteraaz aktivitesi azalmamıştır (155).



Şekil-14: Oksidatif stress altında plazma LDL ve monositlerin arterial duvarda birikmesi ve monositlerin makrofajlara farklılaşması. LDL'nin ekstraselüler matrix proteoglikanlara bağlanıp daha sonra makrofajlardaki scavenger reseptörleri tarafından içeri alınıp Foam cell denilen köpük hücre oluşturması ve PON1'in etkisi (CE: Kolesterol esterleri, C: Kolesterol, SMC:Düz kas hücreleri) (155).

Paraoksonaz ve arilesteraz yalnızca lipoprotein kaynaklı peroksitleri (kolesterillinoleat hidroperoksitleri) hidroliz etmekle kalmaz, bunun yanısıra hidrojen peroksiti (H_2O_2)de hidroliz eder. PON1 spesifik lipid peroksitleri hidroliz eder veya peroksitler için hedefgörevi görür.

H₂O₂, arteriyel duvar hücreleri tarafından aterogenez esnasında üretilen başlıca reaktif oksijen türüdür (ROS) ve oksidatif stres altında LDL oksidasyonuna neden olan dahapotent ROS'a dönüşür (156). HDL kaynaklı PON1'in H₂O₂ (peroksitlerle beraber) hidrolizetmesi, aterosklerozda rol alan potent oksidanların eliminasyonunda önemlidir. Bu etki PON1'in peroksidaz benzeri aktivitesiyle ve HDL'nin antiaterojenik özelliklerine iştirakmesiyle açıklanabilir (150). Yüksek dansiteli lipoprotein kardioprotektif etkisi, aterojenik LDL oksidasyonunun inhibisyonu veya azaltılması ile yorumlanmaktadır (155, 157).

Bu inhibisyonu özellikle MCP-1'in endotel hücrelerinden stimüle ederek yaptığı ileri sürülmektedir (158). PON1, doymamış yağ asitlerinin H₂O₂ türevlerini elimine ederek, kısmen okside olmuş fosfolipidleri metabolize eder (155). Bu nedenle, PON1 ile KAH arasındaki korelasyon, biyoaktif lipid moleküllerinin metabolizması ve okside olmuş LDL'ye bağlı hasara karşı koruyucu olması ile ilişkilidir (159). LDL, poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan aldehit yapıdaki bileşikler, apolipoprotein B üzerindeki lizin rezidülerini modifiye edebilir. Buna bağlı olarak okside olmuş LDL, B/E reseptörüne tanınmaz, makrofaj yakalayıcı reseptör tarafından kontrolsüz uptake uğrar (154). Sonuç olarak, aterosklerotik lezyonların ilk basamakları olan köpük hücreleri ve yağ kalıntıları oluşur (156).

2.4.10. PON1 ve Çevresel Faktörler

PON1 aktivitesi yaş, çevresel kimyasallar, diyet, yaşam şekli, fizyolojik ve patolojik durumlar gibi parametrelerle birlikte değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesi ile yaş arasındaki korelasyon sonucu yaşlı kişilerin gençlere göre HDL oksidasyonundan daha çok etkilendiği gösterilmiştir (160). Yaşla birlikte PON1 aktivitesindeki azalmada PON1-192 (Q/R) polimorfizmi rol oynamaktadır (160). Bunu yanında lipid oksidasyon ürünlerince zengin diyetin serum PON1 aktivitesini ve LDL oksidasyonuna yatkınlığı değiştirip değiştirmeyeceği insanlarda henüz tam aydınlatılamamıştır; ancak Sutherland ve ark., doymuş yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/arilesteraz aktivitesini azalttığını, doymamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığını gösterdi (142). James ve ark.'larının yaptığı çalışmada sigara kullanan kişilerde kullanmayanlara oranla serum PON1 konsantrasyon ve aktivitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır (161). Buna karşın Van der Gaag ve ark.'larının yaptığı çalışmada KAH riski düşük olan sağlıklı erkeklerde ılımlı alkol

alımının PON1 aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir (162). Gebelik gibi fizyolojik durumlarda da PON1 aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir (163).

2.4.11.Çeşitli Hastalıklarda PON1

Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, DM'li olgularda serum PON1'in rolü ortaya çıkar. PON1192RR ve PON155LL genotipleri IDDM'li (independent diabetes mellitus) olgularda daha sık izlenmiştir. Ancak yapılan bir çalışmada DM, hiperkolestrolemi, böbrek yetmezliği gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklanmaktadır (164). Lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar etkisi ile gelişen nöronal dejenerasyon izlenen Alzheimer hastalığının (AH) ateroskleroz ile ilişkisi bilindiğinden PON1 polimorfizmi ile ilişkisi incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (165).

Hepatit C enfeksiyonlu hasta grubunda yapılan bir çalışmada paraoksonaz aktivitesi düşük bulunmuş ve bunlarda PON1192RR polimorfizminin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (166). Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara yüksek miktarda C ve E vitamini verilmesiyle PON1'in polimorfizminde değişiklikler saptanmıştır (167).

Tavşan inflamasyon modelinde serum amiloid A ve seruloplazmin içeren akut faz HDL artışı ile apo AI, PON1, PAF' ta belirgin azalma gösterilmiş ve HDL'nin antiinflamatuvar/antioksidan durumdan proinflamatuvar/prooksidan duruma dönüşümü sorumlu tutulmuştur. Ateroskleroz riski bulunan üremik renal transplantlı olgularda düşük PON1/HDL ve PON1/apoAI oranları izlenerek bu olgularda HDL'nin antioksidan kapasitesinin azaldığı düşünülmüştür.

Sporadik idiyopatik Parkinson olgularında PON1 ile metabolize olan çevresel nörotoksinlerin yaşla birlikte nörodejenerasyondan sorumlu tutulabileceği ve B allelin Parkinson hastalığına genetik yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmüştür (168).

Hiperhomosisteinemili autism olan çocuklarda paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri düşük bulunmuş ve bunlarda metilasyon reaksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak nörotransmitterlerin yapısının bozulabileceği bildirilmiştir (169).

Lipid oksidasyonuna predispozan bir hastalık olduğu öne sürülen hipertroidili hastalarda paraoksonaz aktivitesi düşük bulunmuştur (170).

Antikardiolipin antikorları pozitif bulunan bir grup hastada MM-LDL'ye karşıtoantikorların arttığı, PON1 aktivitesinin belirgin olarak düştüğü ve arteriyel tromboz geliştirme riski yüksek olan R genotipinin de artma eğiliminde olduğu izlenmiştir (171). Sistemik amiloidozda düşük PON1 aktivitesi bildirilmiştir. Plazma lipoprotein düzeylerinin normalden farklı olduğubalık gözü sendromunda HDL kolesterolün plazma konsantrasyonunun %90 oranında, PON1 aktivitesinin ise %89 düzeyinde azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan bir başka lipoprotein metabolizma hastalığı olan Tangier hastalığında ise PON1 enzim aktivitesi tayin edilememiştir (172, 173). Pilorstenozlu infantlar yüksek PON1 aktivitesine sahiptirler. Pilor stenozu operasyonla düzeltildikten bir hafta sonra enteral beslenmenin başladığı zamana kadar yükseklik devam eder (174). Van Lenten ve ark., enflamasyonlu tavşan modellerinde akut faz olarak HDL, amiloid A ve seruloplazminin arttığını diğer taraftan apo A1 ve PON1'in ise dramatik olarak azaldığını göstermişlerdir (175). Bazı deneysel çalışmalarda serum PON1 aktivitesinde değişikliklere rastlanmıştır; yapılan bir çalışmada inflamatuvar cevabın bir parçası olarak düşünülmekte ve ilginç olarak PON1 aktivitesinin kronik olarak azalmasının, sadece ateroskleroza artırmakla kalmayıp, aynı zamanda akut inflamatuvar şartlara göre daha fazla vücutça kuvvetten düşmeye neden olduğu görülmüştür (171).

Sigara gibi çevresel faktörlerin PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu baskılayarak enzimin etkinliğini değiştirebilir. PON1'in paraoksonaz aktivitesinin hormon replasman tedavileri ile arttığı gösterilmiştir (172).

Paraoksonaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu prostat kanserli bir çalışmada PON1 geninin 102. kodon'unda yeni bir polimorfizm bulunduğunu ve bu polimorfizm 102'de İzolösinin Valin ile yer değiştirmesiyle meydana geldiğini, bu polimorfizm'in prostat kanserinin nedenlerinden biri olabileceğini ileri sürülmektedir (173).

2.4.12. Arterioskleroz ve paraoksonaz arasındaki ilişki nedir?

Son yıllarda yapılan çalışmalar, HDL'nin üzerinde bulunan Ca^{+2} 'a bağlı enzim olan paraoksonazın, okside olmuş lipidlerin metabolizmasında ve arteriosklerozdan korumada

önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. Mackness grubuheterozigot familial hiperkolesterolemi ve diabetli hastalarda genetik değişiklikten bağımsız olarak kontrolden düşük PON aktivitesi saptamıştır (174). Fish eye ve Tangier hastalığı olanlarda ise çok düşük, saptanamayacak düzeyde PON aktivitesi ile karşılaşmıştır. Bu hastalıklarda arteroskleroz gelişimine yatkınlıktaki artış, yine PON-arteroskleroz ilişkisini ve olasılıkla HDL'nin anti aterojenik özelliklerinde PON'un önemini ortaya koymuştur. Mackness, serum PON'un arterosklerozis sürecinin başlangıç evresi olan LDL fosfolipitlerinin oksidasyonuna karşın korunmasında önemli olduğunu ilk gösteren araştırmacıdır (142). Mackness ve ark. yaptığı çalışmada insan serum PON'da LDL fosfolipit oksidasyonuna karşı oksidasyonu katalizleyen bakır iyonları kullanmıştır. Sonuç olarak HDL'nin bakırla inkübe edilen LDL'de lipit peroksit oluşumunu % 90 inkübe ettiğini, HDL'den saflaştırılan PON'un TBARS düzeylerini ve lipoperoksit oluşumunu önlediğini gösterdi (150). PON 1'in LDL'nin yanı sıra lipit peroksitlerin taşıyıcı HDL'yi de koruduğu, böylece makrofajlardan kolestrol çıkışındaki etkinliğini arttırdığı tanımlanmıştır. HDL'deki PAF-AH, LCAT gibi diğer enzimlere göre PON'un lipit peroksitleri hidroliz etmede daha güçlü olduğu bilinmektedir. PON1, lipit peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvar hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON'un oksitlenmiş LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitler ve hidroksitleri indirgemesi nedeniyle peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir (142, 150). LDL oksidasyonundan korumasında ve LDL oksidasyonuyla oluşan toksik metabolitlerin aktivitesinin azaltılmasında, HDL ile ilişkili olan PON'un HDL üzerine katalizör etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Saflaştırılmış PON'un HDL oksidasyonu üzerine, konsantrasyon bağımlı inhibitör etkisi gözlenmiş, serumda PON miktarının artması HDL'nin oksidasyona karşı direncini arttırmıştır. HDL'nin oksidasyona yatkınlığı, PON inhibitörleri ile ön muamele edildikten sonra artmıştır. PON inhibitörlerinin serum PON aktivitesini azalttığı ve HDL'nin oksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. HDL-PON kompleksi veya saflaştırılmış PON'un LDL oksidasyonu üzerine olan inhibitör etkisinin, metal iyon şelasyonu veya peroksidaz benzeri aktiviteden kaynaklandığı belirtilmiştir. Ayrıca, deneysel çalışmalara göre PON1, KAH riskini ve arterosklerotik lezyon ilerlemesinde gerekli proinflamatuvar molekülleri yıkarak azaltır. Paraoksonaz, LDL'nin oksidasyonu ile oluşan proinflamatuvar moleküllerini parçalanmasıyla vasküler hastalık riskini azaltabilir. Örneğin; invitro'da saflaştırılmış paraoksonaz, vasküler hücre kültür sistemi içinde

okside olmuş LDL'nin proinflamatuvar etkisini bloke eder. PON ve apo AI arasındaki yakın ilişki, bu iki proteinin doğrudan bağlandığını düşündürür. Aterosklerotik apo E eksikliği oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmada, serum PON aktivitesi ve serum lipidlerinin oksidatif düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Apo E eksik olan farelerde hızlı arteroskleroz oluşumu ve oksidatif stres artışı belirgin olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde, aterojenik diyet uygulanan fareler üzerinde yapılan çalışmada, farelerin serum PON düzeyleri baskılanmış, oksidasyonuna karşı savunma yeteneğini kaybetmiş ve kısmen okside olmuş LDL'nin bu farelere enjeksiyonu serum PON aktivitesini belirgin şekilde düşürmüştür. İnsan PON1 geninde kodon 192'de DNA polimorfizmi KAH için risk faktörüdür. Mackness ve ark., B allelin KAH için bağımsız risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (174). Çalışmalarında iki allosimin LDL üzerindeki lipit peroksitlerin birikimini önleme yeteneğinde bireysel farklılıklar yaratan temel elemanlar olduğunu ortaya koymuştur. Mackness, A genotip PON içeren HDL'nin AB ve BB genotipine göre LDL'yi bakırla indüklenen oksidasyona karşı korumada daha etkili olduğunu göstermiştir. PON AA homozigotlar LDL'yi oksidasyondan korumada daha etkindir, lipit peroksitleri metabolize etme aktivitesi yüksektir. PON1 geninde tanımlanan 55. pozisyondaki M-L polimorfizminde HDL'nin LDL'yi oksidasyondan korumadaki etkisinde MM varyantının en etkin olduğu ve bu bireylerin KAH gelişimine en az yatkın olduğu saptandı (142). Yalnız, PON1 aktivitesinin 55-192 polimorfizminden bağımsız olarak 40 kat fazla olabileceği ve bunun sebebi olarak, kazanılan faktörlerin HDL'nin lipid çevresinin içeriğine etkisi (PON1'in işlevi), PON1 geninin promotor bölgesi veya henüz tanımlanamayan başka etkiler sonucu olabileceği düşünülmektedir. PON1 aktivitesi KAH hastalarında direk olarak ölçüldüğünde, hastalık taşımayan kontrollerin yarısı kadar olduğu gözlenmiş ve bu ölçümlerin, MI geçirmiş hastaların kardiak iskemik göğüs ağrısından birkaç saat sonraki ölçümleri olmasından dolayı, düşük serum PON1 aktivitesinin olaydan önce meydana gelebileceği tahmin edilmiştir. Düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu klinik ve deneysel DM, hiperkolesterolemi ve böbrek yetmezliği gibi KAH ile ilişkisi bilinen çeşitli hastalıklarla belirtilmiştir (175).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız Ocak 2013 – Ocak 2014 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniklerine başvuran klinik ve ekokardiyografi bulgularına göre tanı konmuş 34 siyanotik, 34 asiyanotik konjenital kalp hastası ve kontrol grubu olarak aynı yaşta büyüme ve gelişmenin izlenmesi için sağlam çocuk polikliniğine başvuran 34 sağlıklı çocukta gerçekleştirildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı ve çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu” alındı.

Hastaların anamnezleri alındı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, başvuru tarihleri, ebeveynler arası akrabalık, ailede kalp hastalığı öyküsü, kullanılan ilaçlar, ailede hiperkolesterolemi öyküsü, sigara maruziyeti, kronik ya da konjenital ek hastalıklarının olup olmadığı sorgulandı. Ekokardiyografik bulguları kaydedildi. Hastalar ekokardiyografik ve klinik bulgularına göre siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastası olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. Dışlanma Kriterleri

Klinik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığı (KAH) veya KAH eşdeğeri kabul edilen hastalığı olanlar, DM olanlar, lipid düşürücü ajan kullananlar, preterm doğanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, kromozom anomalisi ve konjenital klap hastalığı dışında konjenital anomalisi olan, prenatal ve neonatal dönemde asfiksi, kronik hastalık hipertansiyon, obezite ve sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubundaki bireylerin plazma paraoksonaz/ arilesteraz aktivitesi, Ox-LDL, HDL, LDL ve Trigliserid düzeyleri ölçümü yapılması için jelli tüpler kullanıldı. Ayrılan periferik venöz kan örnekleri 3500 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere konuldu. Serum örnekleri -

80°C' de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü hasta ve kontrol grubu örnekleri derin dondurucudan alınarak tüm serum örnekleri oda ısısında çözüldü. Çalışma günü paraoxonase, arilesteraz aktiviteleri, Ox-LDL ve lipit parametreleri oto-analizörde (Roche marka cobas integra 1800 cihazı ile) kolorimetrik olarak ölçüldü.

3.4. Boy ve KiloÖlçümleri

Vücut ağırlığı hastaların muayene için soyundukları zaman, kalibrasyonu yapılmış Tech marka hastane tartısında ölçüldü. Boy uzunluklarının ölçümü için 0,5 cm hassasiyeti olan esneme özelliği olmayan mezura kullanıldı.

3.5. Ekokardiyografi

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri; GE Vivid ® - S 5 marka ekokardiyograficihazı ile yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler; hastalar sırtüstü uzanır pozisyonda, sol parasternal uzun ve kısa eksen ile sol apikal eksen de yapıldı. Ekokardiyografik muayene için hastaların hiçbirinde herhangi bir anesteziik madde kullanılmadı.

3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Ox-LDL Ölçümü: Ox-LDL, sandwich elisa yöntemi ile çalışan BIOMEDİCABI-20042 (Avusturya) marka ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü: HDL-Kolesterole bağı lipofilik, hidrofobik yapıli antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate) substratını hidroliz ederek renkli *p*- nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nanometre (nm) de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (176).

Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü: Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan

fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (177). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

Lipit Parametreleri Ölçümü: Serum total Kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Trigliserit Roche marka kitlerle, Roche marka cobas integra 1800 cihazı ile kolorimetrik olarak ölçüldü. Serum VLDL-K seviyesi hesaplanarak bulundu.

3.7.Yapılan İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. One-sample Kolmogorov–Smirnov test ile parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın normal olduğu görüldü. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplara arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında **One-way Anova Post Hoc Tukey, Independent simples T testi** ve **Chi-Square Testi** testi kullanıldı. P değeri 0.05 den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin 34'ü asiyanotik,34'ü siyanotik konjenital kalp hastası ve 34'ü kontrol grubundan oluşmakta idi. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının ortalama yaşları $18,08 \pm 22,27$; siyanotik konjenital kalp hastalarının ortalama yaşları $17,82 \pm 22,91$ ve kontrol grubunun ortalama yaşları $19,26 \pm 23,82$ ay idi. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 21'i erkek (%61,7), 13'ü kız (%38,3); siyanotik konjenital kalp hastalarının 16'sı erkek (%47,06) 18'i kız (% 52,94); kontrol grubunun 17'si erkek (%50) , 17'si kız (%50) idi.

Asiyanotik konjenital kalp hastalarının ortalama vücut ağırlıkları $8291,17 \pm 4119,23$ gr, ortalama boyları $72,32 \pm 17,61$ cm idi. Siyanotik konjenital kalp hastalarının ortalama vücut ağırlıkları $8258,82 \pm 4465,09$ gr, ortalama boyları $68,70 \pm 16,81$ cm ve kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıkları $8756,86 \pm 4936,11$ gr, ortalama boyları $76,02 \pm 21,44$ cm idi.

Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 12' si (%35,3), siyanotik konjenital kalp hastalarının 16'sı(%47) ve kontrol grubunun 13'ünde(%38,2) anne – baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 7'sinde (% 20,5), siyanotik konjenital kalp hastalarının 9' unda (%26,5) ve kontrol grubunda ise 1 olguda (%2,9) ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü olduğu öğrenildi. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 15'inde (%44,12), siyanotik konjenital kalp hastalarının 13'ünde (%38,23) ve kontrol grubunda 14 olguda (%41,18) sigara dumanına maruz kalma öyküsü vardı.

Konjenital kalp hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ailelerinde kalp hastalığı olma anamnezinin istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanırken ($p=0,009$); cinsiyet, ebeveynler arasında akrabalık ve sigara dumanına maruz kalma anamnezi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo-5: Konjenital Kalp Hastaları ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

| | Asiyantotik | | Siyantotik | | Kontrol | | <i>p</i> |
|---------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|--------------|
| Sayı | 34 | | 34 | | 34 | | |
| Yaş (ay) (Ort ±SD) | 18,08±22,27 | | 17,82±22,91 | | 19,26±23,82 | | 0,963 |
| Boy (cm) | 72,32±17,61 | | 68,70±16,81 | | 76,02±21,44 | | 0,277 |
| Kilo (gram) | 8291,17±4119,23 | | 8258,82±4465,09 | | 8756,86±4936,11 | | 0,382 |
| | Sayı(n=34) | Yüzde(%) | Sayı(n=34) | Yüzde(%) | Sayı(n=34) | Yüzde(%) | |
| Kız | 13 | 38,3 | 18 | 52,94 | 17 | 50 | 0,445 |
| Erkek | 21 | 61,7 | 16 | 47,06 | 17 | 50 | 0,403 |
| Akrabalık | 12 | 35,3 | 16 | 47,06 | 13 | 38,2 | 0,596 |
| Ailede kalp hastalığı | 7 | 20,5 | 9 | 26,5 | 1 | 2,9 | 0,009 |
| Sigara dumanına maruziyet | 15 | 44,12 | 13 | 38,23 | 14 | 41,18 | 0,889 |

Çalışmaya alınan asiyantotik konjenital kalp hastalarının tiplerine göre dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalarının Tiplerine Göre Dağılımı

| İzole defektler | Sayı(n=34) | Yüzde (%) |
|----------------------------|------------|-----------|
| VSD | 14 | 41,2 |
| AV septal defekt | 6 | 17,6 |
| Pulmoner stenoz | 3 | 8,8 |
| ASD | 2 | 5,8 |
| PDA | 2 | 5,8 |
| Supravülvüler aort stenozu | 1 | 2,9 |
| Miks tip defektler | | |
| ASD+Pulmoner stenoz | 2 | 5,8 |
| VSD+Pulmoner stenoz | 2 | 5,8 |
| SD+ASD+ Pulmoner stenoz | 1 | 2,9 |
| SD+ASD | 1 | 2,9 |

Bu hastalardan AV septaldefekti olan 4, VSD'si olan 1, VSD+ASD'si olan 1 hasta ayrıca Down Sendromlu idi.

Çalışmaya alınan siyanotik konjenital kalp hastalarının tiplerinegöredağılımı tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalarının Tiplerine GöreDağılımı

| Defektintipi | Sayı(n=34) | Yüzde (%) |
|---|------------|-----------|
| tralojisi | 15 | 44,1 |
| Büyük artertranspozisyonu | 4 | 11,7 |
| Turunkusarteriyozus | 4 | 11,7 |
| Triküspidatrezisi | 3 | 8,8 |
| Pulmoneratrezi | 3 | 8,8 |
| Total anormal pulmoner venöz dönüşanomali | 3 | 8,8 |
| Tekventrikül | 2 | 5,8 |

Bu hastalardan Fallot Tetralojisi olan 1, Total anormal pulmoner venöz dönüşanomali olan 1 hasta ayrıca Down Sendromlu idi (Tablo 8).

Tablo-8: Konjenital Kalp Hastalıklarının Down Sendromu İle Birlikteliği

| Down sendromu | Sayı(n=34) | Yüzde (%) |
|---|------------|-----------|
| AV septaldefekt | 4 | 50 |
| VSD | 1 | 12,5 |
| VSD+ASD | 1 | 12,5 |
| Fallottetralojisi | 1 | 12,5 |
| Total anormal pulmoner venöz dönüşanomali | 1 | 12,5 |

Asiyantok konjenital kalp hastalığı olan hastalarda ortalamaPON 1: 116,08±27,33U/L , AREST: 132,34±34,75U/L, TG: 132,74±31,7mg/dl, CHOL: 121,35±31,74mg/dl, HDL: 28,44±7,67 mg/dl,LDL: 66,37±24,49 mg/dl,VLDL : 26,23±8,34 mg/dl ve Ox-LDL 568,26±181,44 ng/dl olarak saptandı.

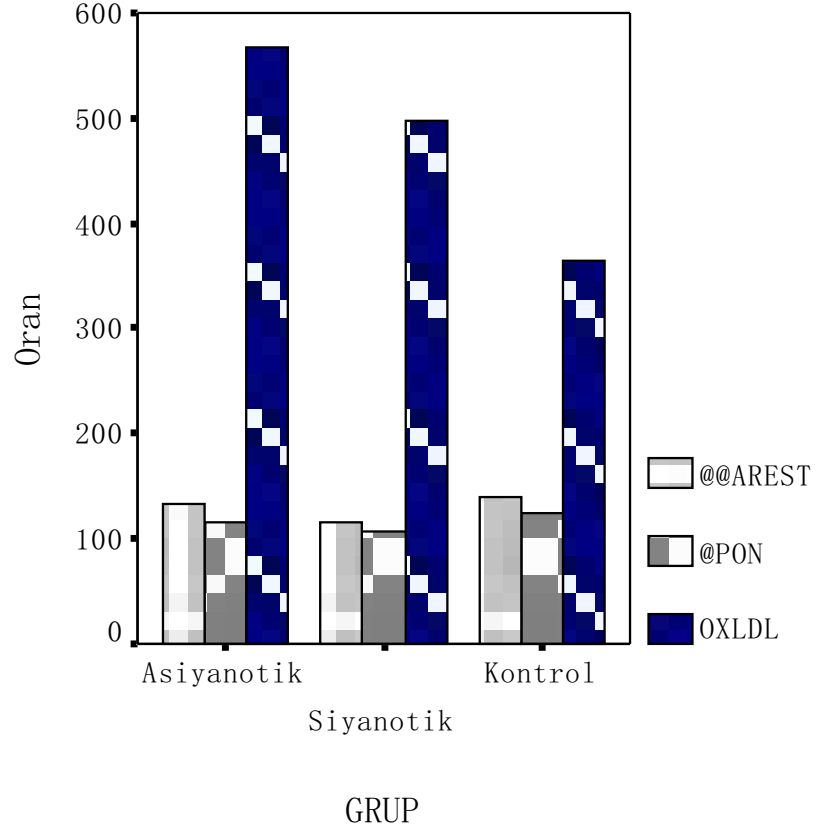
Siyantok konjenital kalp hastalığı olan hastalarda ortalamaPON 1: 106,16±30,46 U/L , AREST: 116,63±26,01 U/L, TG: 135,71±47,48mg/dl, CHOL: 116,68±29,65 mg/dl, HDL: 27,85±9,84 mg/dl,LDL: 61,68±22,70 mg/dl,VLDL : 26,23±8,34 mg/dl ve Ox-LDL 568,26±181,44 ng/dl olarak saptandı.

Kontrol grubunda ortalama PON 1: 125,37±34,99 U/L, AREST: 139,85±38,41 U/L, TG: 129,91±39,10 mg/dl, CHOL: 140,66±24,09 mg/dl, HDL: 29,47±7,89 mg/dl, LDL: 81,84±22,13 mg/dl, VLDL: 26,82±9,56 mg/dl ve Ox-LDL 498,13±151,63 ng/dl olarak tespit edildi.

Siyantok ve asiyantok konjenital kalp hastalığı olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında PON 1, AREST, CHOL, LDL ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p = 0,032$, $p = 0,034$, $p = 0,001$, $p = 0,000$, $p = 0,000$), TG, HDL ve VLDL değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9) (Grafik 1).

Tablo 9: Asiyantok, Siyantok KKH ve Kontrol Grubunda Kullanılan Değişkenlerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

| Değişkenler | Asiyantok KKH (Ort ± SD) | Siyantok KKH (Ort ± SD) | Kontrol (Ort ± SD) | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|
| PON 1 (U/L) | 116,08±27,33 | 106,16±30,46 | 125,37±34,99 | p=0,032 |
| AREST (U/L) | 132,34±34,75 | 116,63±26,01 | 139,85±38,41 | p=0,034 |
| TG (mg/dl) | 132,74±31,7 | 135,71±47,48 | 129,91±42,69 | p= 0,633 |
| CHOL (mg/dl) | 121,35±31,74 | 116,68±29,65 | 140,56±24,09 | p=0,001 |
| HDL (mg/dl) | 28,44±7,67 | 27,85±9,84 | 30,12±8,68 | p=0,0612 |
| LDL (mg/dl) | 66,37±24,49 | 61,68±22,70 | 81,84±22,13 | p=0,000 |
| VLDL (mg/dl) | 26,23±8,34 | 26,82±9,56 | 25,79±7,80 | p= 0,684 |
| Ox-LDL (ng/dl) | 568,26±181,44 | 498,13±151,63 | 365,38±105,17 | p=0,000 |

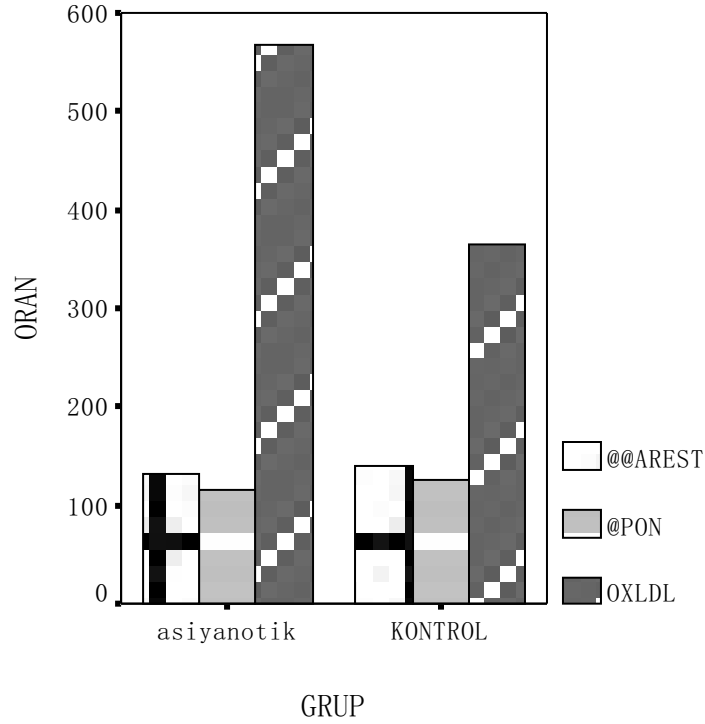


Grafik-1:Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu PON, AREST, Ox-LDL değerleri

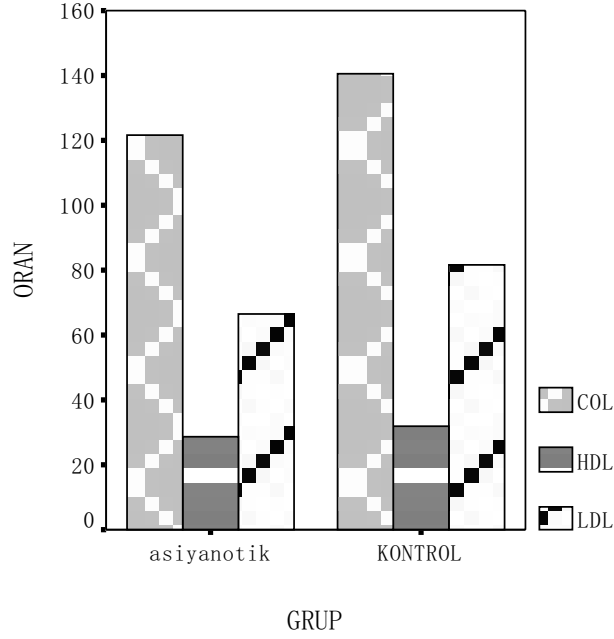
Asiyanotik KKH olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında CHOL, LDL ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,019$, $p=0,000$); PON 1, AREST, TG, HDL, VLDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10)(Grafik 2,3).

Tablo-10: Asiyantotik KKH Olan Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

| Değişkenler | Asiyantotik KKH (Ort ± SD) | Kontrol (Ort ± SD) | <i>p</i> |
|----------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| PON 1 (U/L) | 116,08±27,33 | 125,37±34,99 | p=0,437 |
| AREST (U/L) | 132,34±34,75 | 139,85±38,41 | p=0,626 |
| TG (mg/dl) | 132,74±31,7 | 129,91±42,69 | p=0,961 |
| CHOL (mg/dl) | 121,35±31,74 | 140,56±24,09 | p=0,019 |
| HDL (mg/dl) | 28,44±7,67 | 32,12±8,68 | p=0,200 |
| LDL (mg/dl) | 66,37±24,49 | 81,84±22,13 | p= 0,019 |
| VLDL (mg/dl) | 26,23±8,34 | 25,79±7,80 | p=0,976 |
| Ox-LDL (ng/dl) | 568,26±181,44 | 365,38±105,17 | p=0,000 |



Grafik-2: Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu PON, AREST, Ox-LDL değerleri

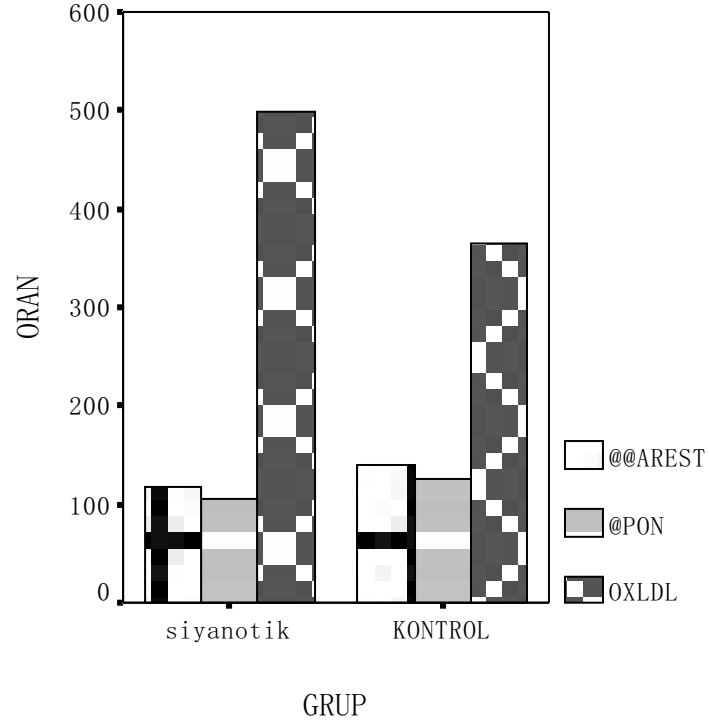


Grafik-3: Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol grubu Total Kolesterol, HDL ve LDL değerleri

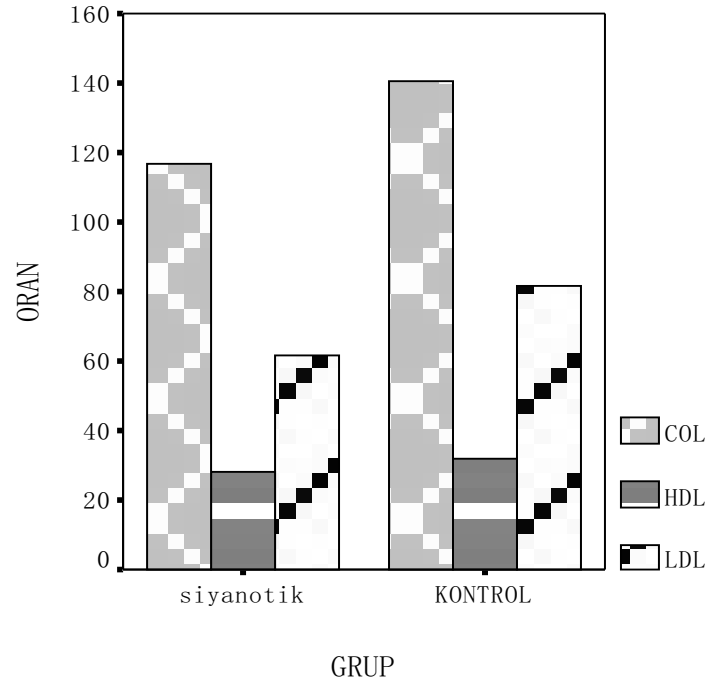
SiyanotikKKH olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PON1, AREST, CHOL, LDL ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0,033$, $p=0,014$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$) ; TG, HDL, VLDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11)(Grafik 4,5).

Tablo-11: Siyanotik KKH Olan Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

| Değişkenler | Siyanotik KKH (Ort ± SD) | Kontrol (Ort ± SD) | <i>p</i> |
|----------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|
| PON 1 (U/L) | 106,16±30,46 | 125,37±34,99 | p=0,033 |
| AREST (U/L) | 116,63±26,01 | 139,85±38,41 | p=0,014 |
| TG (mg/dl) | 135,71±47,48 | 129,91±42,69 | $p=0,844$ |
| CHOL (mg/dl) | 116,68±29,65 | 140,56±24,09 | p=0,002 |
| HDL (mg/dl) | 27,85±9,84 | 32,12±8,68 | $p=0,117$ |
| LDL (mg/dl) | 61,68±22,70 | 81,84±22,13 | p= 0,001 |
| VLDL (mg/dl) | 26,82±9,56 | 25,79±7,80 | $p=0,875$ |
| Ox-LDL (ng/dl) | 498,13±151,63 | 365,38±105,17 | p=0,001 |



Grafik-4: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol Grubu PON, AREST, Ox-LDL değerleri

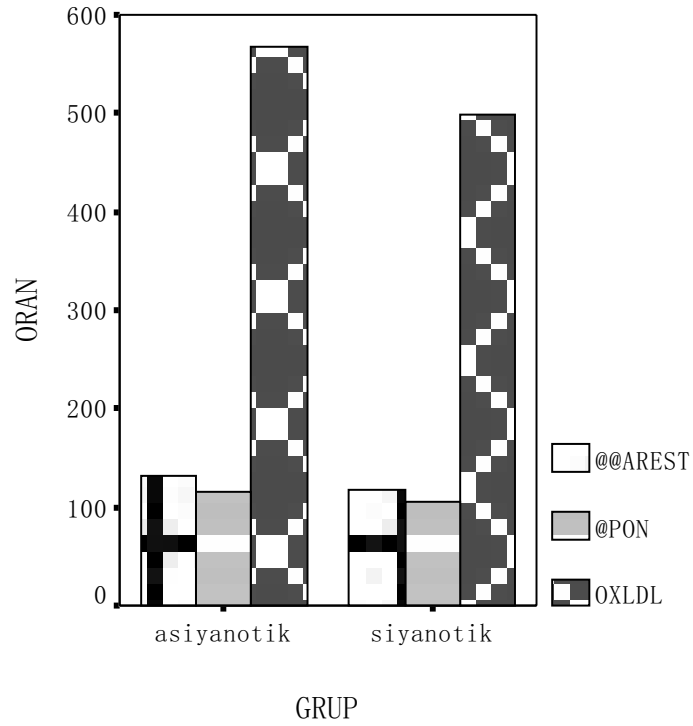


Grafik-5: Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grup ve Kontrol grubu Total Kolesterol, HDLve LDL değerleri

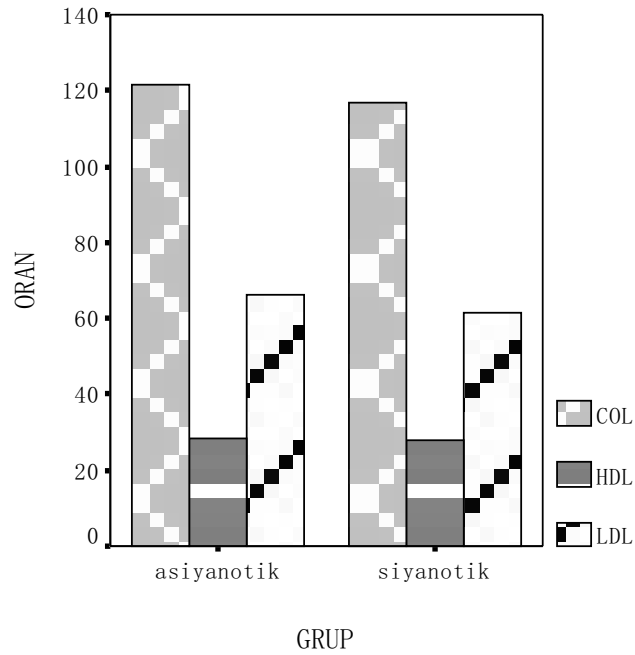
Asiyantotik KKH olan hastalar ile Siyantotik KKH olan hastalar karşılaştırıldığında PON1, AREST ve Ox-LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,049$, $p=0,000$); TG, CHOL, HDL, LDL, VLDL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12)(Grafik 6,7).

Tablo-12: Asiyantotik ve Siyantotik Konjenital Kalp Hastalarının Karşılaştırılması

| Değişkenler | Asiyantotik KKH (Ort \pm SD) | Siyantotik KKH (Ort \pm SD) | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| PON 1 (U/L) | 116,08 \pm 27,33 | 106,16 \pm 30,46 | p=0,045 |
| AREST (U/L) | 132,34 \pm 34,75 | 116,63 \pm 26,01 | p=0,049 |
| TG (mg/dl) | 132,74 \pm 31,74 | 135,71 \pm 47,48 | p=0,956 |
| CHOL (mg/dl) | 121,35 \pm 31,74 | 116,68 \pm 29,65 | p=0,780 |
| HDL (mg/dl) | 28,44 \pm 7,67 | 27,85 \pm 9,84 | p=0,959 |
| LDL (mg/dl) | 66,37 \pm 24,49 | 61,68 \pm 22,70 | p=0,682 |
| VLDL (mg/dl) | 26,23 \pm 8,34 | 26,82 \pm 9,56 | p=0,957 |
| Ox-LDL (ng/dl) | 568,26 \pm 181,44 | 498,13 \pm 151,63 | p=0,000 |



Grafik-6: Asiyantotik ve Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grupların PON, AREST, Ox-LDL değerleri



Grafik-7: Asiyantotik ve Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Grupların Total Kolesterol, HDL-K ve LDL-K değerleri

5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalığı terimi kardiyovasküler sistemdeki doğumda veyadahasonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir.Kalp teki yapısal bir kusur konjenital kalp defekti, konjenital kalp anomalisi veya kardiyovasküler malformasyon olarak isimlendirilebilmektedir(1,2).

Konjenital kalp hastalıkları en sık görülen major konjenital anomalilerden biri olmakla birlikte, nedenleri hakkında en az bilgilendirildiğimiz hastalık grubudur. Konjenital kalp hastalığı (KKH) sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık % 0,5–0,8 olarak bilinmektedir(19,20).

Literatürde konjenital kalp defektlerinde cinsiyet baskınlığı açısından bir fark bulunmamıştır (22). Ancak bazı hastalık tipleri ile cinsiyet arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Ciddi ve şiddetli, özellikle siyanotik ve kompleks kalp defektlerinin erkeklerde, daha az ciddi defektlerin kızlarda daha fazla olduğu görülmüştür (24). Yapılan bir çalışmada çift çıkışlı sağ ventrikül, hipoplastik sol kalp sendromu, büyük damar transpozisyonu ve aort stenozu nerdeyse ikikatayakın, pulmoner atrezisi ve triküspid atrezisi yaklaşık bir buçuk kat erkeklerde daha fazla bulunmuştur. Atriyal septal defekt, patent duktus arteriyosus ve triyoventriküler septal defektide içine alandaha az ciddi defektler kızlarda daha yaygındır(180,181). Bizim çalışmamızda asiyanotik hastaların 13'ü kız, 21'i erkek; siyanotik hastaların 18'i kız, 16'sı erkek idi. Asiyanotik hasta grubumuzda erkek sayısının daha fazla olması, siyanotik hasta grubumuzda ise cinsiyet dağılımının hemen hemen eşit olması, mevcut çalışma ile uyum sağlamaktaydı. Kontrol grubuyla hasta grubu cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Konjenital kalp hastalıklarının kendi içinde dağılımına bakıldığında ventriküler septal defekt % 25–30 oranıyla ilk sırada yer almaktadır (21). Yenidoğan döneminin en sık siyanotik konjenital kalp hastalığı büyük arter transpozisyonu iken daha sonraki dönemde en sık % 5–7 oranıyla fallot tetralojisi yer almaktadır (25,49). Bizim çalışmamızda da bütün konjenital kalp hastalıkları içinde % 26 ile ventriküler septal defekt en sık tespit edilen konjenital kalp hastalığı idi. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları arasında %44 ile en sık fallot tetralojisi, yenidoğan döneminde ise dört hastada büyük arter transpozisyonu tespit edildi. Bu durum konjenital kalp hastalıklarının görülme sıklığı açısından yukardaki çalışmalarla uyumlu bulundu.

Güven ve arkadaşlarının 2002–2003 yılları arasında yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları ile ilgili yaptıkları bir çalışmada konjenital kalp hastalığı saptanan bebeklerin % 15'inde anne-baba arasında akrabalık tespit edilmiş ve bu akrabalıkların çoğunluğunun birinci dereceden olduğu saptanmıştır (23). Bizim çalışmamıza alınan asiyanotik KKH'larının % 35,3'ünde, siyanotik KKH'larının % 47'sinde ve kontrol grubunun % 38,2'sinde anne-baba arasında akrabalık olduğu görüldü. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeni bölgemizde akraba evliliğinin ülkemizin diğer bölgelerine kıyasla daha sık olmasıdır.

Genel olarak kardiyak defektler sporadik vakalar olarak kabul edilmekle birlikte, anne-babada ya da kardeşlerde hastalık olduğunda diğer kardeşlerde de görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Diğer kardeşlerde görülme riski defektle ve ailede bulunan hastası ile ilişkilidir (22). Bizim çalışmamızda asiyanotik KKH'larının %20,5'inin, siyanotik KKH'larının %26,5'inin yakın akrabalarındaki kalp hastalığı olduğu öğrenildi. Elde edilen veriler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Bu durum özellikle literatürdeki aile içi tespit edilen KKH'nın diğer bebeklere açısından konjenital kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Bazı defektlerin ailevi geçiş göstermesi ve genetik sendromlara da kromozomal anomalilerle birlikteliği nedeniyle, KKH'nın genetik temelleri üzerindeki araştırmalar çok artmıştır. Kromozomal hastalıklar ile kardiyak defektler arasında en iyi bilinen ilişki trizomi 21'li bebeklerde görülen anomalilerdir. Down sendromlu vakaların % 40'da KKH bulunmakta ve bunların da yaklaşık yarısı AV kanal defektli olmakta, kalan patolojilerin çoğunun ise VSD, ASD ve PDA olduğunu göstermektedir (22). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Abbag tarafından yapılan bir çalışmada Down sendromlu hastalarda %33 ile en sık VSD, ardından %22,8 ile AV septal defekt bulunmuş, Park ve arkadaşları tarafından yapıldığı diğer bir çalışmada ise %43 ile endokardiyal yastık defektleri ilk sırada iken, %32 ile VSD ikinci sırada yer almıştır (180,181).

Bizim çalışmamızda ise 68 konjenital kalp hastasının %11,7'sinde Down Sendromu bulunmaktaydı. Down Sendromlu hastaların %12,5'inde izole VSD, %12,5'inde ASD ile birlikte VSD, %12,5'inde Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi, %12,5'inde Fallot Tetralojisi, %50'sinde ise AV Septal Defekt bulunmaktaydı. Dolayısıyla; kromozom anomalili hastalardaki konjenital kalp hastalığı birlikteliği, çalışmamızda literatür ile uyumlu bulundu.

Ateroskleroz, kökeninde oksidatif ve inflamatuvar bileşenlerin major rol oynadığı karmaşık, multifaktöryel bir hastalıktır. Son 10 yılda çocuklarda kalp-damar hastalıkları görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu saptanmış olup, bu artışta aile öyküsü, obezite, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (182). Lipit peroksitlerin ve okside radikallerin birikimine sebep olan LDL'nin oksidasyonunun aterosklerozun patogenezinde çok önemli bir basamak olduğu kabul edilmektedir (183). Oksidatif stres ve LDL'nin oksidasyonu, aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Okside LDL, aterosklerotik lezyon gelişmesi ve köpük hücre oluşumuna sebep olur (184). Yerleşmiş koroner arter hastalığı (KAH) ve kanda oksidatif stresin tanımlanmış bir biyobelirteci olan artmış Ox- LDL arasındaki yakın ilişki, bir çok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir (185,186). Holvoet ve ark. tarafından okside LDL'nin KAH tanımlamadaki etkinliğini araştırmak üzere tasarlanan bir araştırmada; Okside LDL'nin KAH tanısı için sensitivitesi %76, spesifitesi %90 olarak bulunmuştu (187).

Yine Holvoet ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada KAH tanısı olan (n=385), Framingham skoruna göre KAH açısından yüksek riskli (n=1183) ve Framingham skoruna göre KAH açısından düşük riskli (n=1535) hastalarda Ox- LDL düzeyleri karşılaştırılmıştır. Okside LDL düşük riskli hastalarda 1.18 ± 0.61 mg/dL, KAH tanısı olmayan yüksek riskli grupta 1.50 ± 0.81 mg/dL ve KAH olan hastalarda ise 1.32 ± 0.83 mg/dL ($p < 0,001$) bulunmuştu. Bu sonuca dayanarak Ox-LDL'nin yüksek riskli hastalarda KAH gelişmeden önce yüksek düzeyde olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca Ox-LDL düzeyinin yüksek riskli gruba göre KAH tanısı olan grupta neden düşük olduğunu ise hastaların aldığı statin tedavisine bağlamışlardır (188).

Okside LDL üzerine etkili olan çeşitli faktörler araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda obezite ve metabolik sendromun okside LDL'yi artırdığı, kilo kaybının da okside LDL'yi düşürdüğü gösterilmiştir (189,190). Diyetle alınan E vitamini ve vitamin komplekslerinin okside LDL'yi düşürdüğü görülmüş (191,192). Yine statin tedavisinin de okside LDL'yi azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiş (193,194).

Biz çalışmamızda asiyanotik ve siyanotik konjenital kalp hastalarında Ox-LDL bakarak kontrol grubuyla karşılaştırdık. Konjenital kalp hastalığı (siyanotik ve asiyanotik) olan gruba kontrol grubu arasında Ox-LDL'nin kontrol grubuna göre düzeylerinin artmış olduğunu ve asiyanotik olan grupta daha ileri düzeyde olmak üzere her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğunu gördük. Asiyanotik ve siyanotik hasta grubunu birbiriyle kıyasladığımızda ise asiyanotik hasta grubunda Ox-LDL'nin daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.

Çittel ve arkadaşlarının siyanotik konjenital kalp hastalıklarında ateroskleroz risk artışı saptamak üzere 18 siyanotik konjenital kalp hastasını kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmada karotis intima media kalınlığı ölçülmüş ve lipid profilleri çalışılmıştır. Sonuç olarak hasta grubu ile kontrol grubu arasında karotis intima kalınlığı arasında fark saptanmamış; hasta grubunda kontrol grubuna göre Total Kolesterol, LDL ve VLDL düzeyleri düşük, HDL ve Trigliserit düzeyleri ise eşit bulunmuştur (195). Duffels ve arkadaşlarının 54 siyanotik konjenital kalp hastasını kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmada; hasta grubunda karotis intima kalınlığının kontrol grubuna göre azalmış olduğunu saptanmıştır. Aynı çalışmada araştırmacılar, hasta grubunda total kolesterol, sistolik ve diastolik kan basınçları düzeylerini de kontrol grubuna kıyasla düşük bulmuşlardır (196).

Biz çalışmamızda siyanotik hasta grubu ile kontrol grubunu kıyasladığımızda Trigliserit, HDL ve VLDL parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamazken, Total Kolesterol ve LDL düzeylerinin siyanotik hasta grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Bu sonuçlar bize, yukarıdaki çalışmalar ile uyumlu olarak, lipid parametrelerinin siyanotik konjenital kalp hastalıklarında KAH gelişiminde belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada total kolesterol ve LDL seviyeleri karşılaştırıldığında bu parametrelerin siyanotik kalp hastalığı olanlarda daha düşük olduğu bulunmuştur (197,198). Biz çalışmamızda siyanotik ve asiyanotik hasta gruplarını birbirleri ile kıyasladığımızda lipid parametrelerinde anlamlı bir fark tespit edemedik. Asiyanotik hasta grubunu kontrol grubunu ile kıyasladığımızda Trigliserit, HDL ve VLDL parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamazken, Total Kolesterol ve LDL düzeylerinin asiyanotik hasta grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.

Ercan ve arkadaşları çalışmalarında siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda oksidatif durumu değerlendirilmiş ve siyanotik kalp hastalığı olanlarda TAS, TOS ve OSI düzeylerini asiyanotik hasta ve kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuştur. Asiyanotik hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlı parametreler açısından anlamlı fark bulamamışlardır (199).

Hasta grubunda kontrol grubuna göre LDL'nin düşük, Ox-LDL'nin ise yüksek olması; bu hastalarda artmış oksidasyon, bozulmuş antioksidan defans ve ikisi arasındaki dengesizlikten kaynaklanıyor olabilir.

Süper oksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve E vitamini gibi oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bilinen antioksidanların LDL'yi oksidasyondan koruduğu ve aterosklerotik lezyonların gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (200, 201). Bu antioksidan sistemlerinden ayrı olarak, aynı zamanda PON1 enzimi de serbest radikal ürünleri tarafından serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı korumaktadır (202). Bu yüzden, LDL'nin oksidasyonunu önleyen mekanizmalar son yıllarda artan bir ilgi görmüştür. Mackness ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, aterosklerozun oluşumu esnasında arter duvarında PON1 biriktiği ve böylece LDL'nin oksidasyondan korunduğu gösterilmiştir (203). Gerçekten, çeşitli çalışmalar düşük serum PON1 aktivitesinin aterosklerozun artmış prevalansı ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (204). PON1'in, serumda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu bilinmekte ve kesin bir bulgu olmamasına rağmen, artmış PON1 enzim aktivitesinin yüksek HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (204, 205). HDL kolesterol, aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etmekte ve böylece LDL'nin oksidasyonunu engellemektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, serum HDL kolesterol seviyeleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (206). Son yıllarda, in vitro yapılan bir çalışmada, HDL'nin muhtemelen enzimatik bir mekanizma ile LDL'nin oksidasyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (207). Ayrıca HDL kolesterolün, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (208). PON1 aktivitesinin, aterosklerozun önemli bir basamağında rol oynayan serum lipoproteinlerini oksidasyondan koruyarak, ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu role sahip olduğu bilinmektedir (209).

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda, bazı hastalık durumlarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin azaldığı ve bu hastalıkların ateroskleroz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. McElveen ve ark.ları yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında akut myokard enfarktüslü hastalarda serum PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır (210). Mackness ve ark.ları, KAH olan olgularda, PON1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (211). Japonya'da yapılan bir çalışmada PON1'in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (212).

Biz çalışmamızda PON1 değeri için asiyanotik hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamazken, siyanotik hasta grubu ile kontrol grubunu kıyasladığımızda ise siyanotik hasta grubunda PON1'in daha düşük olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. Aynı şekilde asiyanotik hasta grubuyla kıyasladığımızda da PON1'in daha düşük olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bulduk.

Yaptığımız literatür taramasında konjenital kalp hastalarında PON1 ve Ox-LDL ile ateroskleroz riskini irdeleyen çalışmamızı karşılaştırabileceğimiz herhangi bir yayına rastlayamadığımızdan bulgularımızın orijinal olduğunu ve bu parametrelerin konjenital kalp hastaları için de bir ateroskleroz risk belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda yeni çalışmalara öncülük edeceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; bu çalışma bildiğimiz kadarıyla konjenital kalp hastalarında PON1, Ox-LDL ve lipid parametreleri ile ateroskleroz riskini saptamak için yapılmış olan ilk çalışmadır. Literatürde siyanotik konjenital kalp hastalarının sağlıklı popülasyona göre ateroskleroz riskinin daha düşük saptandığını, asiyanotik konjenital kalp hastaları için bu ilişkiyi net olarak ortaya koyacak herhangi bir çalışma yapılmadığını gördük. Çalışmamızda gerek siyanotik gerekse asiyanotik hasta gruplarında çalıştığımız bazı parametrelerin (Ox-LDL) ateroskleroz risk belirteci olarak sağlıklı popülasyona göre artmış; bazı parametrelerin ise (PON1, Total Kolesterol, LDL) sağlıklı popülasyona göre azalmış olduğunu gördük.

6.SONUÇ

1. Çalışma klinik ve ekokardiyografi bulgularına göre tanınmış 34 siyanotik, 34 asiyanotik konjenital kalp hastası ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubundaki büyüme ve gelişmenin izlenmesi için sağlam çocuk polikliniğine başvuran 34 sağlıklı çocukta gerçekleştirildi. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının ortalama yaşları $18,08 \pm 22,27$; siyanotik konjenital kalp hastalarının ortalama yaşları $17,82 \pm 22,91$ ve kontrol grubunun ortalama yaşları $19,26 \pm 23,82$ ay idi. Yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 21'i erkek, 13'ü kız; siyanotik konjenital kalp hastalarının 16'sı erkek 18'i kız; kontrol grubunun 17'si erkek, 17'si kız idi. Cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
3. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 12'si, siyanotik konjenital kalp hastalarının 16'sı ve kontrol grubunun 13'ünde anne ve baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Ebeveynler arasında akrabalık yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
4. Asiyanotik konjenital kalp hastalarının 7'sinde, siyanotik konjenital kalp hastalarının 9'unda ve kontrol grubunda ise 1 olguda ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü olduğu öğrenildi. Konjenital kalp hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ailelerinde kalp hastalığı olma öyküsüne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,009$).
5. Down sendromu olan olgularda %50 ile en sık AV Septal Defekt birlikteliği olduğu gözlemlendi. Ayrıca Down Sendromlu hastalarda %12,5'lik oranlarla VSD, VSD+ASD, Fallot Tetralojisi ve Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi görüldü.
6. Konjenital kalp hastalığı (siyanotik ve asiyanotik) olan grupla kontrol grubu arasında Ox-LDL'nin kontrol grubuna göre düzeylerinin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,000$). Asiyanotik ve siyanotik hasta grubu birbiriyle kıyaslandığında ise asiyanotik hasta grubunda Ox-LDL'nin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,000$).
7. Konjenital kalp hastalığı (siyanotik ve asiyanotik) olan grupla kontrol grubu arasında Total Kolesterol ve LDL seviyelerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu, siyanotik ve asiyanotik hasta grupları kendi içinde kıyaslandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

8. Konjenitalkalphasestalığı(siyanotik ve asiyanotik) olan grupla kontrol grubu arasında ve siyanotik ve asiyanotik hasta grupları kendi içinde kıyaslandığında TG, HDL ve VLDL parametreleri açsından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
9. Konjenitalkalphasestalığı(siyanotik ve asiyanotik) olan grupla kontrol grubu arasında PON1'in kontrol grubuna göre düzeylerinin azalmış olduğu ve asiyanotik hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı; siyanotik hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p= 0,033$). Asiyanotik ve siyanotik hasta grubu birbiriyle kıyaslandığında ise siyanotik hasta grubunda PON1'in daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,045$).



7. KAYNAKLAR

1. Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Ankara: Antıp AŞ-Baran ofset, 2002;1065–84.
2. Botto LD and Correa A, Decreasing the burden of congenital heart anomalies:anepidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol*, 2003; 18:111–21.
3. Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, et al. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2002;35:347-53.
4. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2243-47.
5. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353:46- 57.
6. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174: 343-7.
7. Primo-parma SL, sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomic* 1996;33:498-509.
8. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen pharm* 1998;3:329-36.
9. Parthasarathy S, Barnett J, Fonf LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275-83.
10. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med*. 1989; 320: 915-24.
11. Klmow AN, Kozhemyakin LA, Pleskov VM, Andrerva LI. Antioxidative effect of high-density lipoproteins in the oxidation of low-density lipoproteins. *Bull Exp bial Med (Russ)* 1987; 103: 550-2.
12. Mackness MI, Durrington PN. High density lipoprotein its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosklerosia* 1995; 115: 243-53.

13. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: Biochemistry, genetic and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
14. Balcı ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoxonase. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 78-82.
15. Aviram M, Rosenblat M: Paraoxonase 1, 2 and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1304-16.
16. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Miller E, Castellani LW, Subbanagounder G et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2000; 275: 17527-35.
17. MacKness B, Mackness MI, Durrington PN, Arrol S, Evans AE, McMaster D et al. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*. 2000;30: 4-10.
18. Mackness MI, Mackness BM, Durrington PN: Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler suppl* 2002; 3: 49-55.
19. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at live birth. The Baltimore - Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-36.
20. Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery BG, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 577-596.
21. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-1554.
22. Gürkan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı*. 1. baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004: 503-512.
23. Güven H, Rahmi Bakiler A, Kozan M, Aydınlioğlu H., Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg* 2006; 49: 008-011
24. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; 1(19): 5-13.
25. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 947-73.

26. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics. 20th ed. The United States of America: Prentice Hall International, 1996: 1457-71.
27. Wilson DI, Goodship J.A, Burn J, Cross IE and Scambler PJ, Deletions within chromosome 22q11 in familial congenital heart disease. Lancet, 1992; 340: 573-5.
28. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald- McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS and Driscoll DA, Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. J Am Coll Cardio 1998; 32: 492-8.
29. Mone SM, et al. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. Pediatrics, 2004; 4(113): 1058-69.
30. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA and Ferencz C, Birthweight and cardiovascular malformations: a population-based study. Am J Epidemiol 1991; 133: 1273-81.
31. S. Hernandez-
Diaz, M.M. Werler, A.M. Walker and A.A. Mitchell, Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. New Engl J Med 2000; 343: 1608-14.
32. Zierler S, Maternal drugs and congenital heart disease. Obstet Gynecol, 1985; 65: 155-65.
33. Perspectives in Pediatric Cardiology. Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington Infant Study, 1981-1989. Mount Kisco, NY: Futura, 1993; 4: 125-32
34. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R and Rouse BM, Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. Pediatr Res 2001; 49: 636-42.
35. Abel EL, Fetal alcohol syndrome: the 'American Paradox'. Alcohol Alcoholism 1998; 33: 195-201.
36. Kallen K, Maternal smoking and congenital heart defects. Eur J Epidemiol 1999; 15: 731-7.
37. Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. American Family Physician 1999 Apr 1; 59(7): 1857-68.
38. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of Pediatrics Pennsylvania, WBSaunders Co, 2008; 17: 1499-503.
39. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2010; 1157-86.
40. Fuster V, Alexander RW, O'rourke RA. (çeviri: AN Dursun, AM Esen). Hurst's The Heart. İstanbul, 2002; 10: 1846-906.

41. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme ST, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia, Elsevier Saunders 2011; 19: 1549-605.
42. Akelma Z, Aksu T, Arık A ve ark. Pediatri Klinisyen Konu Kitapları, Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2010; 275-6.
43. Canbaz S. Atriyal septal defekt ve cerrahi tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2: 28-35.
44. Porter CJ, Edwards WD, Atrial septal defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Heart disease in infants, children, and adolescents Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 7: 632-3.
45. Sağıroğlu T, Mert M, Bilal MS, ve ark. Sol Ventrikül Çıkım Yolu darlıklarında Aortoventriküloplasti Operasyonunun Orta Uzun Dönem Sonuçları. Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg 1998; 6: 405-11.
46. Samanek M, Vorikova M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15 year survival: a prospective bohemian survival study. Pediatr Cardiol 1999; 20: 411-7.
47. Ünsal A, Karaman CZ, Kazak E. Aort koarktasyonuna eşlik eden sakküler inen aort anevrizması. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi 2006;7: 45-47.
48. Kervancıoğlu P, Kervancıoğlu M. İyi gelişmiş kollateraller ve 15 yaşına kadar asemptomatik kalmış kritik segmental aort koarktasyonu olgusu. Dicle Tıp Derg 2006; 33: 185-8.
49. Heper C, Heper Y, Moğol E. Kardiyoloji 2000. 1. baskı. İstanbul: Alfa yayınları, 2000: 75-110
50. Nisanoğlu V, Erdil N, Battaloğlu B. Pulmoner atrezi ve cerrahi tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2: 40-50.
51. Belgi A, Kardelen F, Kabukçu M, Sancaktar O. Opere edilmeden erişkin yaşa ulaşan tek ventrikül olgusu. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2002; 2: 70-2.
52. Park MK. Pediatrik kardiyoloji (çev: N. Özbarlas). Nobel Kitabevi, Adana 2009; 285-6.
53. Matsuda H, Kawashima Y, Kishimoto H, et al. Problems in the modified Fontan operation for univentricular heart of the right ventricular type. Circulation. 1987; 76: 45-52.
54. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition, 2001; 1377- 87.

55. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık. 2002; 1:1065-109.
56. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1-5.
57. Mazini MJ, Schulze PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol*, 2006; 57:384-93.
58. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801-9.
59. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 2-9.
60. Abuja PM, Esterbauer H. Simulation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 1995;8:753-63.
61. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-9.
62. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 222: 196-204.
63. Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis* 1997; 131: 5-7.
64. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III) Final Report. 2001.
65. Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ESG, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109:15:9.
66. Naito HK: Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. *Clinical Chemistry*, Editörler: Lawrence Kaplan, Amadeo J. Pesce, Steven C. Kazmierczak, Mosby, 2003; 4: 603-38.
67. Hinder RA, Stein HJ. Oxygen derived free radicals. *Arch Surg*, 1991; 126: 104-6.
68. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Editörler: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, WB Saunders Company, Philadelphia, 1999; 3: 809-61.
69. Reilly Pm, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg*. 1991; 161(4): 488-9.
70. Linton MF, Fazio S: Macrophages, inflammation and atherosclerosis. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 35-40.

71. Lehmann CJ: Lipids and Lipoproteins. Saunders Manual of Clinical Laboratory Science. WB Saunders Company, 2003; 1: 59-76.
72. Jialal I: Evolving Lipoprotein Risk Factors: Lipoprotein(a) and oxidized lowdensity lipoproteins. Clin Chem 1998; 44: 1827-32.
73. Applebaum-Bowden D.: Lipases and lecithin :cholesterol acyltransferase in the control of lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol 1995; 6: 130-5.
74. Bhagavan NV:Plasma Lipoproteins. Medical Biochemistry. Harcourt Academic Press, 2002; 4: 429-52.
75. Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L: Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate on the basis of nationally recommended cutpoints. Clin Chem, 1990; 36: 15-9.
76. Shah P.K., Kaul S., Nilsson J., Cercek B.:Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins, An idea whose time for testing is coming, Part II, Circulation, 2001; 104: 2498-503.
77. Cohen R.D., Castellani L.W., Qiao J.H., Van-Lente B.J., Lusis A.J, Reue K. Reduced aortic lesions and elevated high density lipoprotein levels in transgenic mice overexpressing mouse apoA-IV. J Clin Invest., 1997; 99: 1906-16.
78. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS: Apoproteins and Lipoproteins in Human Plasma: an Overview. Clin Chem. 1988; 34: 4-8.
79. Musliner TA, Krauss RM: Lipoprotein Subspecies and Risk of Coronary Disease. Clin Chem 1988; 34: 78-83.
80. Libby P. Act local, act global: Inflammation and the multiplicity of “vulnerable” coronary plaques. J Am Coll Cardiol 2005;45:1600-2.
81. Tsimikas S, Glass C, Steinberg D, et al. Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In: Chien KR, editor. Molecular basis of cardiovascular disease: A companion to Braunwald’s heart disease. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2004;385-413.
82. Torzewski M, Shaw PX, Han KR, et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24: 2307-12.
83. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J Biol Chem 1997;272: 20963-6.

- 84.** Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı. Konya:MimozaYayincihk; 1995; 70: 102-4.
- 85.** Yamamoto T, Davis CG, Brown M, et al. The human LDL receptor: Acysteine-rich protein with multiple Alusequences in its mRNA. Cell1984; 39: 27-38.
- 86.** Steinbrecher UP,Parthasarathy S, Leake DS,Witztum JL,SteinbergD. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involveslipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids.Proc Natl Acad Sci USA1984; 81: 3883-7.
- 87.** Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low densitylipoprotein undegoes oxidative modification in vivo. Proc Natl Acad Sci USA1989; 86: 1372-6.
- 88.** Princen HM, Van Poppel G, Vogelezang C, Buytenhek R, KokFJ. Supplementation with vitamin E but not beta- carotene in vivo protectslow- density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro: Effect of cigarettesmoking.Arterioscler Thromb1992; 12: 554-62.
- 89.** Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L. AntibodiesagainstoxidizedLDL- theoryandclinicaluse.PhysiolRes2001; 50: 131-41.
- 90.** Luoma JS, Kareinen A, Narvanen O, Viitanen L, Laakso M, HerttualaSY Autoantibodies against oxidized LDL are associated with severe chestpain attacks in patients with coronary heart disease, Free Radical Biology& Medicine, 2005; 39: 1660–5.
- 91.** Young IS, McEneny J Lipoprotein oxidation and atherosclerosis,Biochemical Society Transactions, 2001;29: 358-62.
- 92.** Qiu C, Phung TTT, Vadachkoria1 S, Muiy-Rivera M, Sanchez SE, WilliamsMA Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Riskof Preeclampsia, Physiol Res, 2006; 55: 491-500.
- 93.** WeinbrennerT,CladellasM,CovasMI,FitoM,TomasM,SentiMetalHigh oxidative stress in patients with stable coronary heart disease,Atherosclerosis, 2003; 168: 99-106.
- 94.** Fredrikson NG, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J Plasma oxidized LDL:a predictor for acute myocardial infarction?, Journal of Internal Medicine,2003; 253: 425–9.
- 95.** Violi F, Micheletta F,Luliano L Antioxidants and atherosclerosis, Eur HeartJ Supplements 2002; 4:17–21.
- 96.** Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F Aterosklerozun Patogenezi T Klin J MedSci, 1998;18: 360-8.
- 97.** Shaw PX, Hörkkö S, Tsimikas S, Chang Mi-K, Palinski W, Silverman GJ etal Human-Derived Anti–Oxidized LDL Autoantibody Blocks Uptake ofOxidized LDL by

- Macrophages and Localizes to Atherosclerotic Lesions InVivo, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 1333-9.
98. Miettinen TA, Railo M, Lepantalo M, Gylling H Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy, *Atherosclerosis*, 2005;45: 1794-801.
 99. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath N, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W et al Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease, *Clinica Chimica Acta*, 2005; 360: 178-86.
 100. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *European Heart J* 1998;19(SupplA): 24-30.
 101. Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdal C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 65-71.
 102. Lugheed M, Zhang H, Steinbrecher UP. Oxidized low-density lipoprotein is resistant to cathepsins and accumulates within macrophages. *J Biol Chem* 1991; 266: 14519-25.
 103. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low-density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med* 1991; 23: 561-7.
 104. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1649-54.
 105. Itabe H, Suzuki K, Tsukamoto Y, et al. Lysosomal accumulation of oxidized phosphatidylcholine-polipoprotein B complex in macrophages: Intracellular fate of oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1487: 233-45.
 106. Esterbauer H, Ramos P. Chemistry and pathophysiology of oxidation of LDL. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1996; 127: 31-64.
 107. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2995-9.
 108. Dirican M. LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyokimya Dergisi* 1999; 1: 41-8.
 109. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004;45: 993-1007.

110. P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 473-80.
111. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164: 271-89.
112. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24.
113. Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur.* 1961; 101: 4.
114. Mackness M.I., Halam S.D.. The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*, 1985; 82: 675-7.
115. Mackness M.I., Walker C.H. : Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. *Biochem J.* 1988; 250: 539-45.
116. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
117. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
118. Deakin S, James R. W, Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* 2004; 107: 435-47.
119. Jay W. Heinecke1 and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 20-4.
120. Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998; 29: 2043-8.
121. Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995; 96: 3005-8.
122. Başkol G, Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 2004; 26: 75-80.

- 123.** Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol.* 2004; 11: 412-9.
- 124.** Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M et al. Paraonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 2001; 276: 44444-9.
- 125.** Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2005; 38: 153-63.
- 126.** Hegele, R.A., "Paraoxonase Genes and Disease". *Ann. Med.* 1999; 31: 217-24.
- 127.** Hegele, R.A., Harris, S. B., ConnellyPW, Hanley AJ, Tsui LC et al. "Genetic Variation in Paraoxonase- 2 Is Associated With Variation in Plasma Lipoproteins in Canadian Oji-Cree". *Clin. Genet.* 1998;54:394-9.
- 128.** Chen, Q., Reis, S. E., Kammerer et al. "Association Between The Severity of Angiographic Coronary Artery Disease and Paraoxonase Gene Polymorphisms in The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study". *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 13-22.
- 129.** Yamada, Y.A., F.; Niino, N.; Miki, T.; Shimokata, H., "Association of polymorphisms of paraonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese". *J. Hum. Genet.* 2003; 48: 469-75.
- 130.** Liang, H.-L.L.D.-P.L.C.-C., "Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases." *J Mol Med.* 2003; 81: 766–79.
- 131.** Rosenblat M, Draganov D, Watson CE, Bisgaier CL, La Du BN, Aviram M. Mouse macrophage paraonase 2 activity is increased whereas cellular paraonase 3 activity is decreased under oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 468-74.
- 132.** Campo S, Sardo AM, Campo GM, Avenoso A, Castaldo M, D'Ascola A, Giunta E, Calatroni A, Saitta A. Identification of paraonase 3 gene (PON3) missense mutations in a population of southern Italy. *Mutat Res.* 2004; 546: 75-80.
- 133.** Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, Shih DM, Lusic AJ, Navab M, Fogelman AM. Human paraonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:542-7.

134. Brennan ML, Anderson MM, Shih DM, Qu XD, Wang X, Mehta AC, Lim LL, Shi W, Hazen SL, Jacob JS, Crowley JR, Heinecke JW, Lusis AJ. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J Clin Invest.* 2001 ;107:419-30.
135. Cao H. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation. *J Lipid Res.* 1999;40:133-9.
136. Mackness B. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorfizms. *Febs Letter* 1998; 423: 57-60.
137. Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004; 35: 2-3.
138. Lund-Katz, S., Liu, L.J., Thuahnai et al. "High Density Lipoprotein Structure". *Front. Biosci.* 1998; 8: 1044-54.
139. Navab, M.e.a, "High density associated enzymes:their role in vascular biology". *Curr. Opin. Lipidol* 1998; 9: 449-56.
140. Borhani, D.W, Rogers DP, Engler JA, Brouillette CG "Crystal Structure Oftruncated Human Apolipoprotein A-I Suggests A Lipid Bound Conformation". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94: 12291-96.
141. Sinan S, Kockar F, Gencer N, Yildirim H, Arslan O. "Effects os some antibiotics on paraoxonase from human serum in vitro and from mouse liver in vivo". *Biological and Pharmaceutical bulletin*, 2006; 29: 1559-63.
142. E. Azarsız, E.Y.S., "Paraoksonaz ve Klinik Onemi". *Turk Biyokimya Dergisi.* 2000;25: 109-19.
143. Lucio G. Costaa, T.B.C., Annabella Vitalone, Clement E. Furlong "Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity." *Clinica Chimica Acta.* 2005;352:37-47.
144. Lucio G. Costa, T.B.C., Gail P. Jarvik, and C.E. Furlong, "Functional Genomics of the paraoxonase (PON1) Polymorphisms: Effects on Pesticide Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism". *Annu. Rev. Med.* 2003;54:371-92.
145. Joanne Hughes, A.C., Carol Courage, "A Review of The Effects of Low- Level Exposure to Organophosphate Pesticides on Fetal and Childhood Health". *Institute for Environment and Health* 2002;1:72-3.
146. BN, L.D., "Human Serum Paraoxonase/Arylesterase. In: Kalow W (ed) *Genetic Factors Influencing The Metabolism of Foreign Compounds.(International encyclopedia of pharmacology and therapeutics)*". Pergamon Press, New York. 2002;1:51-91.

147. Du, I.D.B.N.L., "Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review." *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 78–88.
148. Davies, HG, Richter RJ, Keifer M, et al. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin, *Nat. Genet.* 1996;14:334–6.
149. Sorenson RC, P.-P.S., Camper SA, La Du BN, "The genetic mapping and gene structure of mouse paraoxonase/arylesterase". *Genomics.* 1995;30:431-38.
150. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, Standiford TJ. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact.* 1999;119:379-88.
151. H, J., Calcium-Dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase. A Protective Mechanism Against Protein N-homocysteinylation". *J Biol Chem.* 2000;275:3957-62.
152. Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C et al. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1335-42.
153. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih D.M, Aviram M. Free radical biology 2003; 34:774-784.
154. Mackness M I, Arrol S, Abbott C, Durrington P N. Protection of low density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104:129-35.
155. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995 ;96:2882-91.
156. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat Met al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1617-24.
157. Catapano A, Maggi F, Tragni E. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:355–63.

- 158.** Nguyen S D, Sok D E. Preferable stimulation of PON1 arylesterase activity by phosphatidylcholines with unsaturated acyl chains or oxidised acyl chains at sn-2 position. *Biochimica et Biophysica acta* 2006; 1758:499-508.
- 159.** Brophy V H., Jampsa RL, Clendenning J B., McKinstry L A, Jarvik G P, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase gene (PON1) expression. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:1428-36.
- 160.** Ildiko Seres, G.P., Elaine Deschene, Tamas Fulop Jr., Abdelouahed Khalil, "Study of Factors Influencing The Decreased HDL Associated PON1 Activity With Aging". *Experimental Gerontology.* 2004;39:59-66.
- 161.** James, S.P.D.a.R.W., "Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase- 1." *Clinical Science.* 2004;107:435-47.
- 162.** James, R.W., Leviev, I. and Righetti, A., "Smoking Is Associated With Reduced Serum Paraoxonase Activity And Concentration in Coronary Artery Disease Patients". *Circulation.* 2000;101:2252-57.
- 163.** Van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis.* 1999;147:405-10.
- 164.** James R, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Fuegel P, Garin MC. Promoter polymorphism T(107) C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 29:390-439.
- 165.** Paragh G, Balla P, Katona E, Seres I, Egerhazi A, Degrell I. Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:63-7.
- 166.** Ferre N, Marsilach J, Camps J, Rull A, Coll B Tous M et al. Genetic association of paraoxonase-1 polymorphisms and chronic hepatitis C virus infection. *Clinica chimica acta.* 2005; 18:112-8.
- 167.** Min J, Park H, Park B, Kim YJ, Park J, Lee H, Ha E, Park E, Hong YC. Paraoxonase gene polymorphism and vitamin levels during pregnancy: Relationship with maternal oxidative stress and neonatal birthweights. *Reprod Toxicol.* 2006;22:418-24.

- 168.** Clarimon J, Eerola J, Hellstrom O, Tienari PJ, Singleton A, Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population.. *Neurosci Lett* 2004; 367:168-70.
- 169.** Paşca S.P, Nemeş B, Vlase L, Gaygi C.E, Dronca E, Miu AC et al. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life sciences* 2006; 78:2244-8.
- 170.** Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, Azizi F. Serum paraoxonase activity before and after treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocr* 2004; 60:75–80.
- 171.** Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2686-94.
- 172.** Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. *FEBS Letters* 1997; 416:377-80.
- 173.** Griffith MK, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med* 1988; 168:1041-59.
- 174.** M.I. Mackness, S.A., B. Mackness, P.N. Durrington,, "Alloenzymes of Paraoxonase and Effectiveness of High-density Lipoproteins in Protecting Low-density Lipoprotein Against Lipid Peroxidation." *Lancet* 1997;349:851-2.
- 175.** Erden İ, "ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktusu (Stemi) Hastalarda İnsan Paraoxonase Geni Met-Leu/55 Polimorfizmi." *Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul* 2004.
- 176.** Eckerson HW, Wyte MC, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983; 35:1126–38.
- 177.** Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992; 30:391–5.
- 178.** Rosenthal G. Prevalence of congenital heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 2:1083-105.

- 179.** Samanek M. Boy:girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 1994;15: 53–7.
- 180.** Abbag FI. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. *Saudi Med J* 2006;27:219-22.
- 181.** Park SC, Mathews RA, Zuberbuhler JR, Rowe RD, Neches WH, Lenox CC. Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1977;131:29-33.
- 182.** Medici F, Puder D, Williams CL. Cholesterol Screening in the Pediatric Office. *Ann NY Acad Sci*; 1991; 623: 200-4.
- 183.** Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–478.
- 184.** Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res* 2000; 33:85–97.
- 185.** Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and Malondialdehyde-Modified LDL in Patients With Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 1998;98:1487-94.
- 186.** Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955–60.
- 187.** Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating Oxidized LDL Is a Useful Marker for Identifying Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844-8.
- 188.** Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well- functioning elderly: findings from the healt, aging, and body composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1444-8.
- 189.** Knopp RH, Paramsothy P. Oxidized LDL and abdominal obesity: a key to understanding the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1–2.
- 190.** Linna MS, Borg P, Kukkonen-Harjula K, et al. Successful weight maintenance preserves lower levels of oxidized LDL achieved by weight reduction in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:245–53.
- 191.** Castilla P, Davalos A, Teruel JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1053–61.

- 192.** Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated Type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clin Ther*2005;27:1764–73.
- 193.** Choi SH, Chae A, Miller E, et al. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. *J Am Coll Cardiol*2008;52:24–32.
- 194.** Ky B, Burke A, Tsimikas S, et al. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol*2008;51:1653–62.
- 195.** Ciftel M, Simşek A, Turan O, Kardelen F, Akçurin G, Ertuğ H. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012 ;5:160-4.
- 196.** Duffels MG, Mulder KM, Trip MD, de Groot E, Gort J, van Dijk AP, et al. Atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J.*2010;74:1436–41.
- 197.** Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, Child JS, Miner PD. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol* 2005;96:283-90.
- 198.** Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Nieto-Lago V, Nóvoa FJ, López-Rios L, Riaño-Ruiz M. Serum glucose and lipid levels in adult congenital heart disease patients. *Metabolism* 2010;59:1642-1648.
- 199.** Ercan s, Cakmak A, Kosecik M, Erel Ö. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Ana do lu Kar di yol Derg;* 2009; 9: 486-90
- 200.** Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595–603.
- 201.** Cyrus T, Yao Y, Rokach J, Tang LX, Pratico D. Vitamin E reduces progression of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice established vascular lesions. *Circulation* 2003;107:521-3.
- 202.** Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80.
- 203.** Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:399–404.

- 204.** Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:261–7.
- 205.** Obata T, Ito T, Yonemura A, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:57-62.
- 206.** Durrington PN. *Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management*. London, UK: Wright; 1989; 5: 91-113.
- 207.** Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975; 1:16-8.
- 208.** Miller NE, Vile A La, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. *Nature* 1985;314:109–11.
- 209.** Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005;38:153–63.
- 210.** McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32: 671-3.
- 211.** Packard Cj, Shepherd J: Triglyceridler ile koroner kalp hastalığı arasındaki bağlantının metabolik temeli. Born GVR, Schwartz CJ (Eds.) *Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar'da* (Çeviri Editörleri: E Canberk, A.Kalaçlar). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 1995; 4:1-2.
- 212.** Rhoads G.G., Gulbrandsen C.L., Kagan A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engle J med.*, 1976; 294:293-8.